

# **Verhaltensauffälligkeiten und -stärken bei Kindern und Jugendlichen mit Phenylketonurie**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

*eingereicht von:*

Nicole Spieß, geb. Spieß

*Geburtsdatum / Geburtsort:*

01.09.1992 / Nordhausen, Deutschland

*angefertigt an / in:*

Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und  
Jugendmedizin der Universität Leipzig

*Betreuer:*

PD Dr. med. Skadi Beblo

Prof. Dr. med. Wieland Kiess

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 25.02.2020

**Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
<b>1. Einführung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Phenylketonurie .....	1
1.1.1 Historische Aspekte.....	1
1.1.2 Definition und Prävalenz .....	2
1.1.3 Biochemie und genetische Ursachen .....	2
1.1.4 Klassifikation.....	3
1.1.5 Diagnostik im Rahmen des erweiterten Neugeborenen Screenings.....	4
1.1.6 Klinik .....	5
1.1.7 Pathogenese .....	5
1.1.8 Therapie .....	5
1.1.8.1 Ernährungstherapie .....	5
1.1.8.2 Medikamentöse Therapie .....	7
1.1.8.3 Therapiekontrolle .....	7
1.1.9 Prognose und maternales PKU-Syndrom .....	9
1.2 Auswirkung der PKU auf die psychische Gesundheit von betroffenen Kindern und Jugendlichen .....	11
1.2.1 Entstehung von Verhaltensauffälligkeiten im Kindes- und Jugendalter .....	11
1.2.2 Die PKU als zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten.....	11
1.2.3 Einfluss der PKU auf das Wohlbefinden der Eltern.....	13
1.3 Forschungsbedarf.....	14
<b>2. Aufgabenstellung.....</b>	<b>15</b>

<b>3. Materialien und Methoden .....</b>	<b>17</b>
3.1 Studiendesign und PatientInnenrekrutierung .....	17
3.1.1 Einschlusskriterien.....	17
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	18
3.2 Kontrollkollektiv .....	18
3.3 Datenerhebung .....	19
3.3.1 Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) .....	19
3.3.2 Metabolische Einstellung .....	21
3.3.3 Anthropometrische Daten.....	21
3.3.4 Sozioökonomischer Status.....	22
3.4 Statistische Datenanalyse.....	22
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
4.1 PatientInnenkollektiv .....	25
4.2 Ergebnisse des SDQ.....	30
4.2.1 SDQ-Ergebnisse von PatientInnen mit PKU .....	30
4.2.1.1 Fremdbeurteilung durch die Eltern .....	30
4.2.1.2 Selbstbeurteilung der PatientInnen mit PKU .....	34
4.2.1.3 Vergleich zwischen der Fremd- und Selbstbeurteilung bei jugendlichen PatientInnen mit PKU .....	36
4.2.2 SDQ-Ergebnisse von stoffwechselgesunden Kontrollpersonen .....	40
4.2.2.1 Fremdbeurteilung durch die Eltern .....	40
4.2.2.2 Selbstbeurteilung der stoffwechselgesunden Jugendlichen .....	41
4.2.2.3 Vergleich zwischen der Fremd- und Selbstbeurteilung bei stoffwechsel- gesunden Jugendlichen.....	41
4.2.3 Vergleich der SDQ-Ergebnisse zwischen PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen .....	42
4.2.4 Vergleich der SDQ-Ergebnisse zwischen PatientInnen mit PKU mit und ohne Diät .....	48

4.2.4.1 Fremdbeurteilung durch die Eltern .....	48
4.2.4.2 Selbstbeurteilung der PatientInnen mit PKU .....	50
4.3 Zusammenhang zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert und der metabolischen Einstellung .....	52
4.4 Zusammenhang zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert und dem sozio-ökonomischen Status .....	53
4.5 Ergebnisse des SDQ-Impact-Scores .....	54
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>57</b>
5.1 Auffälligkeiten in den SDQ-Subskalen .....	59
5.2 Vergleich zwischen der Fremd- und Selbstbeurteilung bei Jugendlichen .....	63
5.3 Zusammenhang zwischen der diätetischen Therapie und den SDQ-Ergebnissen .....	65
5.4 Zusammenhang zwischen der metabolischen Einstellung und den SDQ-Ergebnissen ...	66
5.5 Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und den SDQ-Ergebnissen .	67
5.6 Schlussfolgerung.....	68
5.7 Limitationen.....	69
<b>6. Zusammenfassung der Arbeit .....</b>	<b>71</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>8. Anlagen.....</b>	<b>91</b>
8.1 SDQ-Fremdbeurteilung 2 bis 4 Jahre .....	91
8.2 SDQ-Fremdbeurteilung 4 bis 17 Jahre .....	93
8.3 SDQ-Selbstbeurteilung 11 bis 17 Jahre .....	95
Selbstständigkeitserklärung.....	VIII
Danksagung .....	IIX

**Tabellenverzeichnis**

		Seite
Tab. 1	Klassifikation der HPA	3
Tab. 2	Altersabhängige Zielwerte der Phe-Konzentrationen im Plasma/TB empfohlen von der APS in Deutschland [Bremer et al. 1997]	8
Tab. 3	Altersabhängige Häufigkeit an Untersuchungen von PatientInnen mit PKU empfohlen von der APS in Deutschland [Bremer et al. 1997]	8
Tab. 4	PatientInnencharakteristik	26
Tab. 5	Vergleich zwischen PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen hinsichtlich Geschlecht, Alter, BMI und sozioökonomischer Status	27
Tab. 6a	Phe-Toleranz und metabolische Einstellung von PatientInnen mit PKU zum Untersuchungszeitpunkt und im Jahr vor Einschluss in die Studie	28
Tab. 6b	Metabolische Einstellung von PatientInnen mit PKU mit und ohne Diät zum Untersuchungszeitpunkt und im Jahr vor Einschluss in die Studie	29
Tab. 7	SDQ-Fremdbeurteilung von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen	32f
Tab. 8	SDQ-Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen	34f
Tab. 9	Vergleich der SDQ-Fremdbeurteilung und SDQ-Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen	38f

		Seite
Tab. 10	SDQ-Fremdbeurteilung von PatientInnen mit PKU mit und ohne Diät	49
Tab. 11	SDQ-Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU mit und ohne Diät	51
Tab. 12	Korrelation zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert und der metabolischen Einstellung bei PatientInnen mit PKU	52
Tab. 13	Korrelation zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert und Winkler-Index bei PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen	53
Tab. 14	Vergleich der SDQ-Impact-Scores von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen	54
Tab. 15	Korrelation zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert und SDQ-Impact-Score bei PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen	55
Tab. 16	Korrelation zwischen der SDQ-Subskala „ <i>emotionale Probleme</i> “ und dem SDQ-Impact-Score bei PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen	56

**Abbildungsverzeichnis**

		Seite
Abb. 1	Phenylalanin- und Tetrahydrobiopterin-Stoffwechsel, angelehnt an [Muntau et al. 2000]	2
Abb. 2	Vergleich der prozentualen Punkteverteilung im SDQ-Gesamtproblemwert der Fremdbeurteilung von PatientInnen mit PKU mit stoffwechselgesunden Kontrollpersonen der Altersgruppe 2 bis 10 Jahre. Die Grautöne im Hintergrund spiegeln die Kategorisierung in normal (hellgrau, 0-13), grenzwertig (mittelgrau, 14-16) und auffällig (dunkelgrau, 17-40) wider.	43
Abb. 3	Vergleich der prozentualen Punkteverteilung im SDQ-Gesamtproblemwert der Fremdbeurteilung von PatientInnen mit PKU mit stoffwechselgesunden Kontrollpersonen der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre. Die Grautöne im Hintergrund spiegeln die Kategorisierung in normal (hellgrau, 0-13), grenzwertig (mittelgrau, 14-16) und auffällig (dunkelgrau, 17-40) wider.	45
Abb. 4	Vergleich der prozentualen Punkteverteilung im SDQ-Gesamtproblemwert der Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU mit stoffwechselgesunden Kontrollpersonen der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre. Die Grautöne im Hintergrund spiegeln die Kategorisierung in normal (hellgrau, 0-15), grenzwertig (mittelgrau, 16-19) und auffällig (dunkelgrau, 20-40) wider	46

**Abkürzungsverzeichnis**

APS	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen
BH <sub>2</sub>	Dihydrobiopterin
BH <sub>4</sub>	Tetrahydrobiopterin
BMI	Body-Mass-Index
HPA	Hyperphenylalaninämie
KiGGS-Studie	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LIFE Child Studie	Kinderstudie des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationserkrankungen
m	männlich
PAH	Phenylalaninhydroxylase
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
Q1	25 %-Quartil
Q3	75 %-Quartil
r	Spearman-Korrelationskoeffizient
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
TB	Trockenblut
TMS	Tandem-Massenspektrometrie
w	weiblich



## 1. Einführung

### 1.1 Phenylketonurie

#### 1.1.1 Historische Aspekte

Das Krankheitsbild Phenylketonurie (PKU) wurde 1934 erstmalig von Asbjörn Fölling beschrieben. Der norwegische Arzt konnte bei einer Gruppe von PatientInnen mit der gleichen charakteristischen Form einer psychomotorischen Retardierung (einschließlich Verhaltensauffälligkeiten und einer Depigmentierung von Haut und Haaren sowie Ekzemen) mittels Eisen(III)-chlorid die Ausscheidung von Phenylbenztraubensäure im Urin nachweisen. Fölling hatte damit die alternativen Stoffwechselprodukte im Abbau von Phenylalanin (Phe), die Phenylketone bestimmt, welche bei der PKU in hohen Konzentrationen gebildet werden (siehe Abb. 1, S.2). Er vermutete schon damals eine genetische Ursache und bezeichnete das neu entdeckte Krankheitsbild als „Imbezillitas phenylpyruvica“ [Fölling 1934].

Die Namensgebung „Phenylketonurie“ folgte im Jahr 1935 durch den englischen Genetiker und Psychiater Dr. Lionel Penrose in Anlehnung an die im Urin nachweisbaren Phenylketone [Penrose 1935]. George A. Jervis zeigte 1947, dass für das Krankheitsbild ein Defekt und damit eine verminderte Aktivität des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH) verantwortlich ist [Jervis 1947].

Das Fundament der Behandlung der PKU legte Horst Bickel im Jahr 1953. Dem deutschen Kinderarzt gelang es eine Patientin mit PKU mittels des Prinzips der Substratreduktion (Phe-arme Diät) wirksam zu therapieren. Die damals gesetzten Grundlagen der Therapie haben bis heute Gültigkeit [Bickel et al. 1953].

Im Jahr 1963 entwickelte Robert Guthrie einen mikrobiologischen Hemmtest zur Früherkennung der PKU [Guthrie und Susi 1963]. Damit schuf er die Basis für eine frühzeitige Diagnostik im Neugeborenenalter. Seit Ende der 1960er Jahre wurde der „Guthrie-Test“ in Ost- und Westdeutschland bei Neugeborenen als flächendeckendes Screeninginstrument auf PKU durchgeführt [Wachtel 2003]. Im Jahr 2005 hat das erweiterte Neugeborenencreening mit Hilfe der Tandem-Massenspektrometrie (TMS) den „Guthrie-Test“ abgelöst [Kassenärztliche Bundesvereinigung 2005]. Die TMS erlaubt die zeitgleiche Erfassung eines breiten Spektrums an Metaboliten und somit das Screening auf eine Vielzahl angeborener metabolischer und endokrinologischer Erkrankungen [Chace et al. 1993; Rashed 2001].

### 1.1.2 Definition und Prävalenz

Bei der PKU (OMIM 261600) handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Aminosäuremetabolismus. Sie stellt eine Form der Hyperphenylalaninämie dar (HPA, Plasma-Phe-Konzentration  $> 120 \mu\text{mol/l}$  entspricht  $2 \text{ mg/dl}$ ) [Scriver et al. 1998].

Die PKU variiert in ihrer Prävalenz weltweit; in den verschiedenen europäischen Ländern von 1:3 000 bis 1:30 000 Lebendgeburten. Die mittlere Prävalenz in Europa beträgt ca. 1:10 000 Lebendgeburten [Loeber 2007]. In Deutschland ist die PKU heutzutage, einschließlich der milden HPA, mit einer Häufigkeit von 1:5 352 (Stand 2016) neben der Hypothyreose, die am häufigsten detektierte angeborene Stoffwechselstörung [Nennstiel-Ratzel et al. 2016].

### 1.1.3 Biochemie und genetische Ursachen

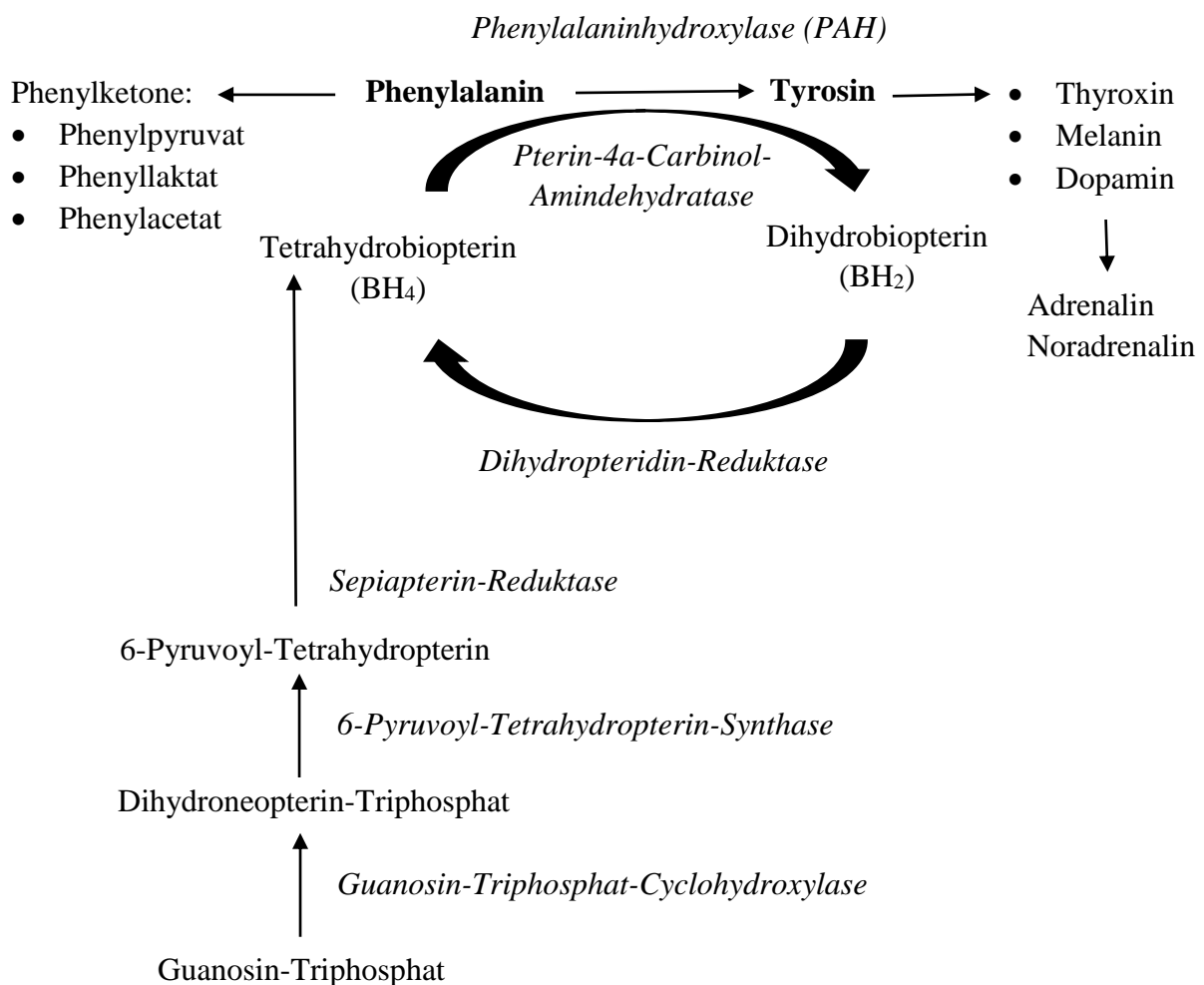


Abb. 1: Phenylalanin- und Tetrahydrobiopterin-Stoffwechsel, angelehnt an [Muntau et al. 2000]

Ursache der PKU sind genetische Defekte der PAH [Scriver et al. 1998]. Durch das Enzym PAH wird Phe, eine essentielle Aminosäure, zu Tyrosin abgebaut. Dieser Prozess findet vorwiegend in der Leber statt [Udenfriend und Cooper 1952]. Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) fungiert dabei, durch die Übertragung von molekularem Sauerstoff, als Kofaktor. BH<sub>4</sub> wird entweder de novo aus Guanosin-Triphosphat synthetisiert oder aus Dihydrobiopterin (BH<sub>2</sub>) regeneriert.

Eine verminderte oder fehlende Aktivität des Enzyms PAH hat zur Folge, dass sich Phe und dessen alternative Abbauprodukte Phenylpyruvat, -laktat und -acetat im Gewebe und Blut massiv anreichern [Scriver et al. 1998]. Gleichzeitig kommt es zum Mangel der normalerweise nicht essentiellen Aminosäure Tyrosin und der aus ihr gebildeten Biomoleküle. Dazu zählen die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, der Neurotransmitter Dopamin, das Pigment Melanin sowie die Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin.

Es wurden bereits über 1 000 Mutationen des *PAH*-Gens, welches auf dem langen Arm des Chromosomen 12 (q22-q24) liegt, beschrieben [Scriver 2007; [www.biopku.org](http://www.biopku.org); [www.pahdb.mcgill.ca](http://www.pahdb.mcgill.ca)]. Neben Deletionen, Duplikationen und Insertionen sind es vorwiegend Punktmutationen, die zur fehlerhaften Faltung des Proteins führen und so dessen Umsatz erhöhen oder die Aktivität senken [Gersting et al. 2008; Gersting et al. 2010]. In Abhängigkeit von der Mutation variiert die Restaktivität der PAH. Entsprechend der Enzymrestaktivität resultieren unterschiedliche klinische Phänotypen der Erkrankung.

#### 1.1.4 Klassifikation

Zur Phänotypisierung der PKU können prätherapeutische Phe-Konzentrationen im Plasma bzw. Trockenblut (TB) im Rahmen des Neugeborenen Screenings herangezogen werden (siehe Tab. 1, S.3). Die Phe-Konzentration von stoffwechselgesunden Personen liegt bei 50-110 µmol/l (entspricht 0.8-1.8 mg/dl) [Blau et al. 2010].

Tab. 1: Klassifikation der HPA

Phänotypen <sup>1</sup>	Prätherapeutische Phe-Konzentration im Plasma/TB	PAH-Restaktivität <sup>2</sup>
Klassische PKU	> 1 200 µmol/l (> 20 mg/dl)	< 1 %
Milde PKU	600-1 200 µmol/l (10-20 mg/dl)	1-5 %
Milde HPA	120-600 µmol/l (2-10 mg/dl)	> 5 %
Atypische PKU (BH <sub>4</sub> -Mangel)	150-1 200 µmol/l (2.5-2 mg/dl)	Normal

1 [Güttler 1980], 2 [Fernandes et al. 2006]

Von den unterschiedlich schweren Veränderungen im Phe-Stoffwechsel durch Aktivitätsminderung der PAH (klassische und milde PKU, milde HPA, siehe Tab. 1, S.3) ist die sogenannte atypische PKU abzugrenzen [Scriver et al. 1998; Blau 2006]. Erst 1974 wurden Mutationen im BH<sub>4</sub>-Stoffwechsel als weitere Ursachen einer HPA entdeckt. Dieser zunächst als „Maligne Hyperphenylalaninämie“ bezeichneten Form liegen genetisch bedingte Veränderungen von Enzymen für die Biosynthese oder Regeneration von BH<sub>4</sub> zugrunde (siehe Abb. 1, S.2) [Bartholomé 1974; Blau et al. 2000]. Die atypische PKU muss gesondert betrachtet werden, denn sie unterscheidet sich hinsichtlich der Diagnostik, Symptomatik und Therapie. PatientInnen mit einer atypischen PKU wurden in der vorliegenden Studie nicht eingeschlossen und das Krankheitsbild wird deshalb in dieser Arbeit nicht weiter diskutiert.

#### 1.1.5 Diagnostik im Rahmen des erweiterten Neugeborenen Screenings

Die PKU ist eine Zielerkrankung des erweiterten Neugeborenen Screenings, welches durch die Kinderrichtlinien geregelt ist [Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen 2016]. Seit dem Jahr 2000 wird im Screeningzentrum Leipzig als Testmethode die TMS eingesetzt [Ceglarek et al. 2002a]. Ein Tandem-Massenspektrometer setzt sich aus zwei hintereinandergeschalteten Massenspektrometern zusammen. Die aus dem Untersuchungsmaterial erzeugten Ionen werden in dem ersten Massenspektrometer entsprechend des Masse-Ladungs-Verhältnisses selektiert und fragmentiert. Spezifische Bruchstücke erlauben dabei die Unterscheidung von Aminosäuren von anderen Metaboliten. In dem zweiten Massenspektrometer werden die Ionen aufgetrennt und detektiert. Dieses Verfahren ermöglicht bei minimaler Probenvorbereitung die Quantifizierung von Aminosäuren aus kleinen Blutvolumina in nur wenigen Minuten [Chace et al. 1993; Ceglarek et al. 2002b]. Im Rahmen des Screenings wird eine kapilläre Blutentnahme optimalerweise zwischen der 36. und 72. Lebensstunde, nach Einverständnis der Eltern bei dem Neugeborenen durchgeführt [Ceglarek et al. 2002b]. Die Screeningparameter für die PKU sind das Phe im Plasma/TB und der Phe-Tyrosin-Quotient. Sofern ein positives Testergebnis vorliegt, schließen sich weitere differentialdiagnostische Verfahren zur Bestätigung der Diagnose bzw. zum Ausschluss eines BH<sub>4</sub>-Synthese- oder Regenerationsdefektes an [van Wegberg et al. 2017].

### 1.1.6 Klinik

Unbehandelt führt die PKU zu einer gravierenden, irreversiblen psychomotorischen Retardierung. Diese PatientInnen weisen Intelligenzquotienten von unter 50 auf [Scriver et al. 1998]. Charakteristisch sind eine Mikrozephalie, Krampfanfälle, Verhaltensauffälligkeiten, Bewegungs- und Sprachstörungen. Die betroffenen Kinder haben zudem eine helle Haut, blonde Haare und blaue Augen. Weiterhin fallen ein mäuseurinartiger Geruch und Ekzeme auf [Fölling 1934; Scriver et al. 1998]. Ohne eine frühzeitige Therapie sind die Betroffenen nicht zu einem eigenständigen Leben fähig [Mazur et al. 2009].

### 1.1.7 Pathogenese

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen führen zum Vollbild der unbehandelten PKU. Nicht alle Details konnten bislang komplett aufgeklärt werden [de Groot et al. 2010]. Phe konkurriert mit anderen langkettigen, neutralen Aminosäuren wie z. B. Methionin, Tryptophan und Tyrosin um den Transport über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem. Bei Überschuss von Phe hat dies eine deutlich verminderte Aufnahme dieser anderen Aminosäuren zur Folge. Dadurch werden die Synthese der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin, die Proteinbiosynthese und die Myelinisierung beeinträchtigt [Surtees und Blau 2000]. Eine durch Phe ausgelöste Blockade der ATP-Sulfurylase führt zusätzlich zum sekundären Myelinabbau, denn die fehlenden Sulfate schützen die Myelinproteine nicht mehr vor einer proteolytischen Degradation [Matsuo und Hommes 1987]. Die Ekzeme und der mäuseurinartige Geruch der PatientInnen lassen sich auf die vermehrte Phenyllessigsäureausscheidung im Urin und Schweiß zurückführen [Scriver et al. 1998].

### 1.1.8 Therapie

#### 1.1.8.1 Ernährungstherapie

Das Therapieprinzip der PKU besteht in der Substratreduktion und der Produktsupplementierung. Die Substratreduktion erfolgt mittels einer konsequent Phe-armen Diät und, zu diesem Zweck, strengster Restriktion natürlicher Proteine, da Phe in jedem natürlichen Protein enthalten ist (ca. 40-50 mg/g Protein). Gleichzeitig erfolgt die Produktsupplementierung als Substitution von Phe-freien Aminosäuremischungen, die zusätzlich mit Tyrosin und verschiedenen Mikronährstoffen angereichert sind. Mit dieser Therapie sollte idealerweise vor dem 7. bis

10. Lebenstag begonnen werden [National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 2001; van Wegberg et al. 2017]. Ziel der Therapie ist das Absenken der Phe-Konzentrationen in den altersentsprechenden therapeutischen Bereich (siehe Tab. 2, S.8). Bei frühzeitig begonnener und kontinuierlich guter metabolischer Einstellung mit Phe-Werten in diesem Bereich entwickeln sich PatientInnen mit PKU geistig und körperlich weitestgehend normal [Belanger-Quintana und Martínez-Pardo 2011; Wu et al. 2011].

Die notwendige Strenge der Diät ist abhängig von der individuellen Phe-Toleranz. Diese beschreibt die Menge an Phe pro Tag, die von der an PKU erkrankten Person über die Nahrung aufgenommen werden kann ohne, dass die Phe-Konzentration im Plasma/TB in den pathologischen Bereich steigt. Die Phe-Toleranz variiert je nach Restaktivität der PAH.

Zur Erfassung der Tagesgesamtmenge an Phe werden in regelmäßigen Abständen grammgenaue Ernährungsprotokolle über mehrere, repräsentative Tage von den PatientInnen geführt. Hierzu werden alle Lebensmittel vor dem Verzehr abgewogen und der Phe-Gehalt berechnet. Der Phe-Gehalt der einzelnen Nahrungsmittel ist in speziellen Nährstofftabellen, in Deutschland z. B. von der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Diätetik, aufgeführt. In anderen Ländern wird Phe in Form von 10-mg- bis 50-mg-Austausch-Einheiten gegeben, wobei 1 Einheit 1 g Protein entspricht. Somit werden Portionen Phe-haltiger Lebensmittel mit einer definierten Menge an Phe vorberechnet [Ahring et al. 2009; MacDonald et al. 2009].

Im Rahmen der Phe-armen Diät muss auf proteinreiche Lebensmittel wie Fleisch, Fisch, Eier Milch, aber auch auf Getreideprodukte wie Nudeln und Brot fast vollständig verzichtet werden. Kartoffeln, Obst und Gemüse sind nur in bilanzierten Mengen erlaubt. Die Ernährungsweise ist daher vergleichbar mit einer veganen Ernährung bei gleichzeitigem Verzicht auf Hülsenfrüchte und Getreideprodukte. Um den Energiebedarf zu decken und die Auswahl an Nahrungsmitteln zu vergrößern werden protein- und damit Phe-arme Spezialprodukte für PatientInnen mit PKU hergestellt.

Durch die Substitution von Aminosäuren, Vitaminen, und Mineralstoffen über Phe-freie Aminosäuremischungen soll die Zufuhr essentieller Aminosäuren und Mikronährstoffen gewährleistet werden. Dabei wird für PatientInnen mit PKU eine ca. 20 % höhere Proteinzufuhr als für gesunde Gleichaltrige empfohlen, gemessen an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. [[www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein/](http://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein/)]. Dadurch soll die biologisch möglicherweise schlechtere Resorption und Bioverfügbarkeit synthetischen Proteins aus den Aminosäuremischungen im Vergleich zu hochwertigen natürlichen Proteinen ausgeglichen

werden [Gropper et al. 1993]. Aminosäuremischungen sind in Form von Pulvern, trinkfertigen Zubereitungen, Riegeln oder Tabletten erhältlich. Die Einnahme soll auf mindestens 3 über den Tag verteilte Einzelportionen erfolgen [Mönch et al. 1996]. Ziel ist es, eine weitgehende Stabilität der Phe-Konzentrationen durch eine bestmögliche Nährstoffresorption im Tagesverlauf zu erreichen [MacDonald et al. 1996].

#### 1.1.8.2 Medikamentöse Therapie

Seit ca. 20 Jahren ist bekannt, dass bei einzelnen PatientInnen mit PKU die Verabreichung einer hohen Dosis des PAH-Kofaktors BH<sub>4</sub> zu einer deutlichen Verbesserung der PAH-Restaktivität und damit zu einer höheren Phe-Toleranz führt [Muntau et al. 2002; Hennermann et al. 2005; Trefz et al. 2009; Burlina und Blau 2009; Ziesch et al. 2012; Thiele et al. 2013]. Für PatientInnen mit einer solchen, so genannten BH<sub>4</sub>-sensitiven PKU ist seit 2007 in den USA und 2009 in Deutschland die medikamentöse Therapie mit Sapropterin-Dihydrochlorid (Kuvan<sup>®</sup>), der synthetischen Form von BH<sub>4</sub>, zugelassen [Burnett 2007; Lee et al. 2008]. Insbesondere PatientInnen mit milder PKU oder milder HPA sind häufig BH<sub>4</sub>-responsiv und profitieren von der Kofaktor-Supplementation [Muntau et al. 2002; Fiege und Blau 2007]. Die Phe-bilanzierte Diät unter BH<sub>4</sub>-Supplementation kann oftmals gelockert oder sogar eingestellt werden [Muntau et al. 2002; Burlina und Blau 2009; Ziesch et al. 2012]. Biochemisch lässt sich die Steigerung der PAH-Aktivität erklären indem BH<sub>4</sub> als sogenanntes pharmakologisches Chaperon die PAH stabilisiert [Pey et al. 2004; Gersting et al. 2010]. Somit schützt es das Enzym vor dem vorzeitigen Abbau und verlängert dessen Lebensdauer.

#### 1.1.8.3 Therapiekontrolle

Regelmäßige Kontrollen der Phe-Konzentrationen im Plasma/TB dienen der Überprüfung der metabolischen Einstellung und Anpassung der Phe-Zufuhr. Die Bestimmung der Phe-Konzentration erfolgt mit Hilfe der TMS in Analogie zum Neugeborenenenscreening [Ceglarek et al. 2002a; Ceglarek et al. 2002b]. Die derzeit in Deutschland gültigen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) hinsichtlich der altersspezifischen Phe-Zielwerte sind in Tabelle 2 (siehe S.8) aufgeführt.

Tab. 2: Altersabhängige Zielwerte der Phe-Konzentrationen im Plasma/TB empfohlen von der APS in Deutschland [Bremer et al. 1997]

Lebensalter (Jahre)	Phe-Konzentrationen im Plasma/TB
1-10	42-240 µmol/l (0.7-4 mg/dl)
11-16	42-900 µmol/l (0.7-15 mg/dl)
> 16	42-1 200 µmol/l (0.7-20 mg/dl)

Es wird eine lebenslange Phe-arme Diät empfohlen. Mit zunehmendem Alter können die Ernährungsvorschriften jedoch etwas gelockert werden [National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 2001; MacDonald et al. 2009; Gentile et al. 2010].

Im Rahmen der Langzeitbetreuung erfolgen Verlaufskontrollen in altersspezifischer Frequenz (siehe Tab. 3, S.8) [Bremer et al. 1997]. Dazu gehören Besuche in der Stoffwechselambulanz mit Erhebung anthropometrischer Daten, die Durchführung einer körperlichen und neurologischen Untersuchung, die Beurteilung und Beratung hinsichtlich der Ernährung sowie das Bestimmen der Phe- und Tyrosin-Konzentrationen, des Aminosäureprofils und verschiedener Mikronährstoffe im Blut. Zudem wird anhand der angefertigten Ernährungsprotokolle die Durchführung der diätetischen Therapie von den PatientInnen durch Ernährungsfachkräfte beurteilt und gegebenenfalls optimiert.

Tab. 3: Altersabhängige Häufigkeit an Untersuchungen von PatientInnen mit PKU empfohlen von der APS in Deutschland [Bremer et al. 1997]

Lebensalter (Jahre)	Laboruntersuchungen	Klinische Untersuchungen
jünger als 1	alle 1-2 Wochen	alle 3 Monate
1-9	alle 2-4 Wochen	alle 3-6 Monate
10-15	alle 4 Wochen	alle 6 Monate
> 15	alle 2-3 Monate	alle 6-12 Monate

Regelmäßige Schulungen für Eltern und altersentsprechend für die Kinder hinsichtlich der erfolgreichen Umsetzung der Diät sind essentieller Bestandteil der Langzeittherapie und wichtig zur Förderung der Therapieadhärenz. Auch eine psychosoziale und psychologische Betreuung sollte in Anspruch genommen werden, denn die Diät stellt die Kinder und Eltern vor große Herausforderungen [Feillet et al. 2010; MacDonald et al. 2010].



Insgesamt sind die Behandlung und kontinuierliche Betreuung der PatientInnen komplex. Dies erfordert spezialisierte Zentren mit qualifizierten FachärztInnen, Ernährungsfachkräften und entsprechenden Laboratorien [van Wegberg et al. 2017].

### 1.1.9 Prognose und maternales PKU-Syndrom

Durch die frühzeitige und kontinuierliche diätetische Therapie können schwere neurologische Folgen und eine geistige Retardierung verhindert werden. Eine gute metabolische Einstellung ist dabei insbesondere während der Gehirnreifung in den ersten 10 Lebensjahren entscheidend [Burgard et al. 1997]. Erhöhte Phe-Konzentrationen jenseits des 10. Lebensjahres haben kaum mehr negative Auswirkungen auf die intellektuelle Entwicklung der PatientInnen, können aber zu Beeinträchtigungen neurologischer Funktionen führen. Beschrieben wurden Störungen der Feinmotorik [Weglage et al. 1995; Pietz et al. 1998; Gassió et al. 2005a], Konzentration und Aufmerksamkeit [Schmidt et al. 1994; Weglage et al. 1995; Pietz et al. 1998; Jusiene und Kucinskas 2004; Gassió et al. 2005a; ten Hoedt et al. 2011a] sowie Rechenschwierigkeiten und eine verlängerte Reaktionszeit [Schmidt et al. 1994; Schmidt et al. 1996; ten Hoedt et al. 2011a]. Zudem zeigten einige PatientInnen Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen. Dies sind kognitive und verhaltensbezogene Fähigkeiten, die für ein zielgerichtetes, situationsangepasstes und schnelles Denken und Handeln verantwortlich sind. Bei PatientInnen mit PKU wurden z. B. über Schwierigkeiten im Problemlösungsvermögen, in der Planung, Flexibilität oder Informationsverarbeitung berichtet [Gassió et al. 2005a; VanZutphen et al. 2007; Cappelletti et al. 2013]. All diese Faktoren begünstigen Probleme in der Schule [Gassió et al. 2005b]. Bei Wiedererlangung einer guten metabolischen Einstellung sind die zuvor beschriebenen Veränderungen potentiell reversibel [Schmidt et al. 1994; Schmidt et al. 1996].

Des Weiteren wurden in Untersuchungen mittels Magnetresonanztomografie Veränderungen der weißen Hirnsubstanz bei PatientInnen mit PKU festgestellt. Dabei nimmt das Ausmaß mit dem Alter der PatientInnen und der Höhe der Phe-Konzentrationen im Plasma/TB zu [Peng et al. 2014; Hood et al. 2015]. Eine Reversibilität dieser Veränderungen durch Senkung der Phe-Werte wurde bereits beschrieben [Cleary et al. 1995; White et al. 2013]. Inwieweit die Läsionen Einfluss auf den langfristigen klinischen Verlauf haben, ist bisher nicht geklärt. Insbesondere die Relevanz für ältere PatientInnen ist noch unklar, da es bislang nur wenig frühzeitig behandelte PatientInnen gibt, die älter als 50 Jahre sind.

Bei einer schlechten metabolischen Einstellung können zudem vermehrt internalisierende als auch externalisierende Verhaltensauffälligkeiten auftreten. Internalisierende Störungen resultieren aus einem nach innen gerichteten Problembewältigungsstil, während externalisierende Störungen ein nach außen projiziertes Problemverhalten darstellen. Geschildert wurden Stimmungsschwankungen [Anjema et al. 2011; ten Hoedt et al. 2011a], Angst und depressive Symptome [Smith et al. 1988; Jusiene und Kucinkas 2004; ten Hoedt et al. 2011a; Wu et al. 2011], ein vermindertes Selbstwertgefühl, eine gestörte Autonomieentwicklung oder soziale Isolation [Smith et al. 1988; Weglage et al. 1992; Jusiene und Kucinkas 2004]. Demgegenüber sind Impulsivität, Aggressivität und Hyperaktivität externalisierende Verhaltensauffälligkeiten, die bei PatientInnen mit PKU bereits aufgezeigt werden konnten [Smith et al. 1988; Brumm et al. 2010; Wu et al. 2011; Jahja et al. 2013].

Doch nicht nur die Stoffwechsellage, sondern auch die Belastungen der chronischen Krankheit an sich können den Langzeitverlauf der PatientInnen negativ beeinflussen [Burgard et al. 1994; Jusiene und Kucinkas 2004; Weglage et al. 1994]. In einer Untersuchung von 35 frühzeitig behandelten PatientInnen mit PKU mit einem mittleren Alter von 11.5 Jahren waren es vorwiegend therapiekonforme PatientInnen, bei denen sich internalisierende Verhaltensstörungen zeigten [Cappelletti et al. 2013].

Ein besonderes Augenmerk gilt weiterhin der Schwangerschaft bei Frauen mit PKU. Es besteht die Gefahr des maternalen PKU-Syndroms. Das maternale PKU-Syndrom ist eine schwere Embryofetopathie. Sie entsteht im Sinne einer Zweitgenerationserkrankung, wenn Patientinnen mit PKU während der Schwangerschaft eine schlechte metabolische Einstellung aufzeigen. Phe ist eine plazentagängige Aminosäure und wird bevorzugt vor anderen Aminosäuren über die Plazenta an den Fetus abgegeben [Cetin et al. 1990]. Die intrauterine Phe-Konzentration ist ca. um den Faktor 1.5 höher als im Blut der Mutter [Schoonheyta et al. 1994]. Bei ungenügender metabolischer Einstellung hat das massiv erhöhte Phe teratogene Wirkungen auf den Fetus [Lenke und Levy 1980]. Es kommt zu intrauterinen Wachstumsstörungen, Herzfehlern, Mikrozephalie und einer schwersten geistigen Behinderung. Dabei korrelieren die Häufigkeit und Schwere der Symptomatik mit der Höhe der mütterlichen Phe-Konzentrationen im Plasma/TB [Levy und Waisbren 1983; Koch et al. 2003]. Eine optimale metabolische Einstellung, die schon prä- und perikonzeptiv beginnen und während der Schwangerschaft beibehalten werden muss, ist daher bei PKU-Patientinnen mit Kinderwunsch von großer Bedeutung. Angestrebt werden mütterliche Phe-Konzentrationen unter 360  $\mu\text{mol/l}$ , denn diese haben sich als gefahrlos für den Fetus erwiesen [Koch et al. 2003; van Wegberg et al. 2017].

## 1.2 Auswirkung der PKU auf die psychische Gesundheit von betroffenen Kindern und Jugendlichen

### 1.2.1 Entstehung von Verhaltensauffälligkeiten im Kindes- und Jugendalter

Die Mehrzahl psychischer Erkrankungen, welche sich durch Problemverhalten äußern, haben ihren Ursprung im Kindes- und Jugendalter [Kim-Cohen et al. 2003; Patel et al. 2007]. Diese sind für einen großen Teil der Krankheitslast von Kindern und Jugendlichen verantwortlich [Patel et al. 2007]. In der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS-Studie) des Robert-Koch-Instituts verzeichneten in der Basiserhebung (Zeitraum 2003-2006) sowie Welle 1 (Zeitraum 2009-2012) gut 20 % und in der Welle 2 (Zeitraum 2014-2017) 16,9 % der Kinder und Jugendlichen zwischen 3 und 17 Jahren psychische Auffälligkeiten [Hölling et al. 2014; Klipker et al. 2018].

Das Zustandekommen psychischer Probleme lässt sich anhand der Wechselwirkungen zwischen äußeren Risiko- und Schutzfaktoren sowie der persönlichen Vulnerabilität, der Anfälligkeit gegenüber äußeren Einflüssen, und Resilienz, der psychischen Widerstandsfähigkeit, erklären [Patel et al. 2007; Hölling und Schlack 2008]. Risikofaktoren und die biologische Vulnerabilität stellen Belastungen für die Kinder dar, während Schutzfaktoren und die individuelle Resilienz das Risiko für die Ausbildung psychischer Auffälligkeiten und demzufolge Verhaltensproblemen mindern. Zu den schützenden Ressourcen zählen unter anderem Persönlichkeitsmerkmale wie z. B. ein positives Temperament und Selbstwertgefühl, Harmonie und eine gute Eltern-Kind-Beziehung in der Familie sowie ein stabiles soziales Umfeld [Egle et al. 1997; Largo 1999; Hölling und Schlack 2008; Otto et al. 2016; Hohm et al. 2017]. In der KiGGS-Studie zeigte sich dem gegenüber, dass Kinder aus Familien mit einem niedrigen sozioökonomischen Status, bestehendem Migrationshintergrund, einem alleinerziehenden oder arbeitslosen Elternteil ein höheres Risiko für die Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten haben [Hölling et al. 2007; Hölling und Schlack 2008].

### 1.2.2 Die PKU als zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten

Die diätetische Therapie der PKU geht mit zahlreichen Einschränkungen und einem hohen zeitlichen Aufwand für die betroffenen Kinder und ihre Familien einher. Die PatientInnen haben nur eine geringe Auswahl an herkömmlichen Nahrungsmitteln und müssen jede Zufuhr von Phe sorgfältig protokollieren. Die optischen, haptischen und geschmacklichen Eigenschaften

der proteinarmen Spezialprodukte unterscheiden sich von denen der herkömmlichen Lebensmittel [MacDonald et al. 1997; MacDonald 2000]. Zudem sind diese im Vergleich zu den „normalen Lebensmitteln“ etwa 3- bis 10-mal so teuer. Die Kosten für die proteinarmen Speziallebensmittel müssen in Deutschland von den PatientInnen selbst getragen werden. Es entsteht dadurch für die Betroffenen ein finanzieller Mehraufwand von 30 € bis 70 € pro Monat [Peul 2004]. Für viele PatientInnen stellt auch die regelmäßige Einnahme der Aminosäuremischungen ein Problem dar, da die speziellen Supplemente aus Einzel-Aminosäuren produktionsbedingt mit einem stark bitteren Geschmack und unangenehmen Geruch einhergehen [MacDonald et al. 1997; MacDonald et al. 2003].

Essen ist eines der wichtigsten menschlichen Grundbedürfnisse und nicht nur in Hinblick auf die Nahrungsaufnahme, sondern zugleich für den kindlichen Werdegang bedeutend. Gemeinsames Erleben, darunter auch gemeinsames Speisen, fördert das Erlernen gesellschaftlicher Werte, Normen und Abläufe und nimmt einen positiven Einfluss auf das Verhalten und psychosoziale Wohlbefinden von Kindern [Largo 1999; Harbec und Pagani 2018]. Die spezielle Diät der Kinder und Jugendlichen mit PKU macht die Krankheit jedoch für alle sichtbar und erschwert eine soziale Integration [Weglage et al. 1993]. Dadurch kann es zur Beeinträchtigung der Kommunikation und Harmonie während der Mahlzeiten oder zu Hänseleien durch Gleichaltrige aufgrund der ungewöhnlichen Ernährungsweise der Betroffenen kommen [MacDonald et al. 1997; MacDonald 2000; Vegni et al. 2010]. Der Aufbau wichtiger familiärer und sozialer Schutz- und Resilienzfaktoren können somit beeinträchtigt werden (siehe Kapitel 1.2.1, S.11)

Die Studienlage hinsichtlich der sozialen Aspekte für PatientInnen mit PKU ist spärlich. Eine größere italienische Studie bestätigt jedoch die Bedeutung der sozialen Auswirkungen der PKU für die erkrankten Kinder und Jugendlichen. Mittels offener Interviews mit 37 PatientInnen zwischen 8 und 31 Jahren wurde in dieser Studie deutlich, dass die Auswirkungen der PKU auf gesellschaftliche Anlässe ein Kernproblem für die PatientInnen sein können. Die Schwierigkeit besteht insbesondere darin, das Gleichgewicht zwischen sozialer Isolation und Integration in Abhängigkeit von der Offenlegung ihrer Krankheit anderen gegenüber halten zu müssen [Vegni et al. 2010]. Mögliche Konsequenz ist ein Mangel an sozialen Ressourcen als wichtiger Schutzfaktor in Hinblick auf die Entwicklung psychischer Auffälligkeiten (siehe Kapitel 1.2.1, S.11) [Egle et al. 1997; Hölling und Schlack 2008].

Von PatientInnen mit PKU wird ein hohes Maß an Therapietreue verlangt, denn die strenge Ernährungsweise weicht erheblich von der gesunder Personen ab.

In einer Befragung von 50 Kindern und Jugendlichen mit klassischer PKU und deren Eltern wurden die Auswirkungen der PKU-Therapie auf das soziale Leben, der mit hohem Zeitaufwand verbundenen Vor- und Zubereitung der Mahlzeiten sowie das Protokollieren der mit der Nahrung aufgenommenen Phe-Menge als primäre Gründe für eine unzureichende Adhärenz genannt [Bilginsoy et al. 2005]. Das Planen eines gewöhnlichen Kinderalltags, was auch Familienfeiern, Restaurantbesuche, Urlaube und Klassenfahrten umfasst, oder allein die Beteiligung am Schulessen, gestalten sich für betroffene Familien kompliziert [Bilginsoy et al. 2005; Vegni et al. 2010]. Besonders im Jugend- und Erwachsenenalter treten Probleme bei der Einhaltung der Diätvorgaben auf [Weglage et al. 1992; Walter et al. 2002; Bilginsoy et al. 2005; VanZutphen et al. 2007; MacDonald et al. 2010; Alaei et al. 2011]. So sind eine deutliche Lockerung der Diät, unregelmäßige Phe-Wert-Kontrollen und entsprechend Phe-Konzentrationen oberhalb des altersspezifischen therapeutischen Bereichs in dieser Altersgruppe keine Seltenheit [Walter et al. 2002]. Für jeden Menschen stellt die Pubertät eine wichtige Lebensphase in Bezug auf die persönliche Entwicklung dar [Largo 1999]. Die gewohnte Kontrolle der Eltern kann jedoch der Entwicklung von Selbstständigkeit und Autonomie der Jugendlichen entgegenstehen [Weglage et al. 1992]. Folgen können ein mangelndes Wissen der jungen PatientInnen über ihre Krankheit und die diätetische Therapie sowie ein Überschreiten der Grenzen der Diät aus Trotz gegen die elterliche Kontrolle sein [Weglage et al. 1992; Weglage et al. 1996; Vegni et al. 2010].

Aufgrund einer weniger strikten Diät oder einer Beendigung der Diät verschlechtert sich die metabolische Einstellung der PatientInnen. Wie in Kapitel 1.1.9 (siehe S.9) erläutert, steigt damit u. a. das Risiko für die Entwicklung von internalisierenden oder externalisierenden Auffälligkeiten der Kinder und Jugendlichen.

### 1.2.3 Einfluss der PKU auf das Wohlbefinden der Eltern

Ein anderer Aspekt, der gleichermaßen Auswirkungen auf die psychische Gesundheit der Kinder und Jugendlichen mit PKU hat, ist der Einfluss der Diagnose auf die Eltern. Insbesondere zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die Eltern geschockt, emotional labil und im Umgang mit der Krankheit verunsichert [Schweitzer et al. 1987; Awiszus und Unger 1990; Lord et al. 2005]. Dies kann dazu führen, dass die Eltern die strengen Ernährungsvorschriften nicht konsequent umsetzen. Dabei suchen sie oftmals einen Kompromiss zwischen der Ermöglichung einer individuellen Entfaltung ihrer Kinder durch Freiheit und Flexibilität und dem Erreichen der notwendigen metabolischen Einstellung [Awiszus und Unger 1990].

Auch im weiteren Lebensverlauf beherrschen der Stress und die psychosoziale Adaptation der Eltern die kindliche Entwicklung [Jusiene und Kucinskas 2004]. Das Problemlösungsvermögen der Eltern kann hier mit der Höhe der Phe-Werte und somit der Schwere der Erkrankung ihrer Kinder korrelieren [Fehrenbach und Peterson 1989]. Weiterhin nimmt der sozioökonomische Status der Eltern Einfluss auf den Therapieverlauf. Kinder mit PKU von getrennt lebenden oder arbeitslosen Eltern wiesen häufiger eine inadäquate Therapietreue und erhöhte Phe-Konzentrationen auf [Olsson et al. 2007; Alaei et al. 2011]. Ein niedriger Wissensstand der Mutter über die Krankheit konnte ebenso mit hohen Phe-Werten ihrer Kinder in Verbindung gebracht werden [MacDonald et al. 2008].

### 1.3 Forschungsbedarf

Im Neugeborenen Screening diagnostizierte und frühzeitig behandelte PatientInnen mit PKU zeigen eine weitgehend unauffällige körperliche und geistige Entwicklung. Dennoch sind auch in dieser PatientInnengruppe unabhängig vom Alter psychische Probleme wie z. B. Angststörungen oder depressive Symptome bekannt, insbesondere bei denjenigen mit einer schlechten metabolischen Einstellung.

In den vergangenen Jahren verzeichnete die Medizin große Fortschritte in der Therapie der PKU. Eine größere Auswahl proteinarmer Lebensmittel und Aminosäuremischungen mit verbessertem Geschmack und verschiedenen Darreichungsformen sowie die Vereinfachung der Bilanzierung erleichtern heutzutage die Umsetzung der Diät [MacDonald et al. 2003; Rohde et al. 2012; Zimmermann et al. 2012; van Calcar und Ney 2012]. Eine entscheidende Wende in der Behandlung der PKU brachte zudem die Einführung der medikamentösen Therapie mit dem Kofaktor BH<sub>4</sub> [Muntau et al. 2002; Burlina und Blau 2009; Ziesch et al. 2012; Thiele et al. 2013].

Die Analyse der vorliegenden Publikationen zeigt jedoch eine nur spärliche und heterogene Datenlage. Aufgrund stetiger Veränderungen in der Therapie der PKU müssen bisherige Ergebnisse kritisch bewertet und reevaluiert werden. Aktuelle Forschungen zu Verhaltensauffälligkeiten als Ausdruck psychischer Probleme bei PatientInnen mit PKU sind notwendig, um einer ganzheitlichen Behandlung gerecht zu werden.

Zudem können Untersuchungen bei PatientInnen mit PKU als Modell für weitere, noch viel seltenere angeborene Stoffwechselerkrankungen dienen, bei denen die Forschung aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen und deren überregionalen Verteilung schwierig ist.

## 2. Aufgabenstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von Verhaltensauffälligkeiten und -stärken von Kindern und Jugendlichen mit PKU.

Aus den zuvor dargestellten Sachverhalten ergaben sich folgende Fragestellungen:

### Primär:

- Zeigen Kinder und Jugendliche mit PKU eine erhöhte Rate an Verhaltensauffälligkeiten im Vergleich zu stoffwechselgesunden Kontrollpersonen?
- Zeigen sich spezifische Unterschiede in Hinblick auf „*emotionale Probleme*“, „*Hyperaktivität*“, „*Verhaltensprobleme*“, „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“ oder das „*prosoziale Verhalten*“ zwischen PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen?
  - Verzeichnen PatientInnen mit PKU häufiger Auffälligkeiten in einem oder mehreren dieser Bereiche verglichen mit stoffwechselgesunden Kontrollpersonen?
  - Weisen PatientInnen mit PKU Stärken in einem oder mehreren dieser Bereiche gegenüber den stoffwechselgesunden Kontrollpersonen auf?

### Sekundär:

- Gibt es Unterschiede zwischen den Angaben der PatientInnen im Alter von 11 bis 17 Jahren und den Angaben ihrer Eltern bezüglich Verhaltensauffälligkeiten und -stärken der Jugendlichen?
- Zeigen Kinder und Jugendliche mit PKU, die eine Diät befolgen müssen, häufiger Verhaltensauffälligkeiten als PatientInnen ohne eine diätetische Therapie?
- Korrelieren psychische Auffälligkeiten mit der metabolischen Einstellung von PatientInnen mit PKU?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen Verhaltensauffälligkeiten und dem sozioökonomischen Status der Eltern von Kindern und Jugendlichen mit PKU?
- Gehen die Verhaltensauffälligkeiten mit alltagsrelevanten Auswirkungen für die betroffenen Kinder und Jugendlichen einher?





### 3. Materialien und Methoden

#### 3.1 Studiendesign und PatientInnenrekrutierung

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische Querschnittserhebung. PatientInnen mit PKU im Alter von 2 bis 17 Jahren wurden im Stoffwechselzentrum der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Leipzig rekrutiert und mittels eines standardisierten, validierten Fragebogens zu Verhaltensauffälligkeiten und -stärken befragt (siehe Kapitel 3.3.1, S.19). Im pädiatrischen Stoffwechselzentrum Leipzig werden aktuell ca. 300 PatientInnen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen ambulant betreut, darunter rund 60 Kinder mit PKU. Die Datenerhebung erstreckte sich über den Zeitraum von Oktober 2015 bis März 2017. Die erhobenen Daten der PatientInnen wurden mit denen eines gesunden Kontrollkollektivs verglichen (siehe Kapitel 3.2, S.18). Die vorliegende Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig vorgelegt, diese erhob keine Einwände (Registrierungsnummer: 440-12-17122012).

##### 3.1.1 Einschlusskriterien

PatientInnen, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten wurden in die Studie aufgenommen:

- PatientInnen mit PKU oder milder HPA, im Neugeborenencreening diagnostiziert und frühzeitig und kontinuierlich therapiert
- PatientInnen beiderlei Geschlechts nach dem vollendeten 2. bis zum vollendeten 18. Lebensjahr (bis zum 18. Geburtstag)
- zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesehen von der PKU klinisch gesund
- schriftliche Einverständniserklärung des gesetzlichen Vertreters für die Teilnahme an der Studie
- bei BH<sub>4</sub>-sensitiver PKU: seit mindestens 1 Jahr vor Studieneinschluss auf eine BH<sub>4</sub>-Therapie als Monotherapie oder adjuvant zu einer gelockerten Diät eingestellt

### 3.1.2 Ausschlusskriterien

Bei Zutreffen eines oder mehrerer der nachfolgend aufgelisteten Kriterien erfolgte ein Ausschluss aus der Studie:

- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss
- Unfähigkeit, die Kriterien des Prüfplanes erfüllen zu können
- Vorliegen einer atypischen PKU
- PatientInnen mit psychiatrischen Erkrankungen
- Epilepsie
- Blutverlust von  $\geq 500$  ml in den letzten 3 Monaten
- schwere allergische Diathese
- schwere organische Erkrankungen
- akute Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung, insbesondere akute Infektionen
- jede chronische Krankheit oder Folgen chirurgischer Eingriffe am Verdauungstrakt, die Resorption, Metabolismus oder Ausscheidung von Nahrungsmitteln beeinflussen kann (z. B. Störung der Fettverdauung, wie Pankreasinsuffizienz, Cholezystopathien)
- Verweigerung der Zustimmung durch die Eltern oder der an PKU erkrankten Person
- andere Stoffwechselerkrankungen als PKU (z. B. familiäre Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus)
- regelmäßige Medikamenteneinnahme, außer der Phe-freien Aminosäuremischungen und Sapropterin-Dihydrochlorid (Kuvan®)
- Dystrophie (Gewicht  $< 5$ . Perzentile)
- Es erfolgt neben der PKU-Diät eine weitere Diät (egal aus welchem Grund).
- Vorliegen einer Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft

### 3.2 Kontrollkollektiv

Die stoffwechselgesunde Kontrollgruppe bestand aus Teilnehmern der Kinderstudie des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationserkrankungen (LIFE Child Studie) und wurde nach Body-Mass-Index (BMI), Alter und Geschlecht gematcht [Ho et al. 2011]. Bei der LIFE Child Studie handelt es sich um eine prospektive, longitudinale, populationsbasierte Kohortenstudie mit dem Ziel, umweltbedingte, metabolische und genetische Einflüsse auf das Wachstum, die

Entwicklung und Gesundheit von Kindern und Jugendlichen zu detektieren. Seit 2011 nehmen regelmäßig Kinder und Jugendliche aus Leipzig im Alter von 0 bis 18 Jahren sowie deren Eltern an einem detaillierten Studienprogramm teil, welches klinische und laborchemische Untersuchungen und verschiedenste Tests, Interviews und Fragebögen zur physischen, kognitiven und psychischen Gesundheit beinhaltet [Quante et al. 2012; Poulain et al. 2017]. Wichtige Erkenntnisse zu gesunden Kindern, aber auch Kindern mit Adipositas konnten bereits publiziert werden [[life.uni-leipzig.de/de/life\\_forschungszentrum/publikationen.html](http://life.uni-leipzig.de/de/life_forschungszentrum/publikationen.html)].

Im Folgenden werden die stoffwechselgesunden Kontrollpersonen auch „AltersgenossInnen“, „Stoffwechselgesunde“ oder „Kontrollen“ genannt.

### 3.3 Datenerhebung

#### 3.3.1 Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

Der SDQ ist ein Screening-Instrument mit dessen Hilfe Verhaltensauffälligkeiten und -stärken von Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren erfasst werden können. Der SDQ basiert auf einem in den 1960er Jahren entwickelten Fragebogen [Rutter 1967]. Dieser wurde später entsprechend der aktuellen Schwerpunkte der Kinderpsychopathologie, z. B. durch das Hinzufügen von Items bezüglich Konzentration oder sozialer Kompetenzen, aktualisiert [Goodman 1997]. Neben der Selbstbeurteilung durch die Kinder existieren parallel Versionen für die Eltern und Lehrkräfte zur Fremdbeurteilung, wobei die gleichen Attribute der Items durch einen minimal veränderten Wortlaut abgefragt werden. Dabei ist ursprünglich die Selbstversion für Jugendliche zwischen 11 und 16 Jahren, die Fremdversion für 4- bis 16-Jährige vorgesehen [Goodman 1997; Goodman et al. 1998]. Inzwischen wurden die Altersgrenze für beide Versionen auf 17 Jahre erweitert und eine zusätzliche Fremdversion für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren, bei dem lediglich die Formulierung von zwei Items altersgerecht verändert wurden, entwickelt (siehe Anlage 8.1 bis 8.3, S.91-96) [[www.sdqinfo.com](http://www.sdqinfo.com)].

Der SDQ umfasst 25 Items, welche mit je 5 Fragen in die 5 Einzelskalen „*emotionale Probleme*“, „*Hyperaktivität*“, „*Verhaltensprobleme*“, „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“ und „*prosoziales Verhalten*“ unterteilt werden. Bei den „*emotionalen Problemen*“ wird nach Ängsten, darunter Trennungsangst und Somatisierung gefragt. Bewegungsunruhe und mangelnde Konzentrationsfähigkeit sind Eigenschaften der Kinder und Jugendlichen, die in der Subskala „*Hyperaktivität*“ zusammengefasst werden. „*Verhaltensprobleme*“ beziehen sich auf

Konfliktverhalten und ungehorsames Handeln der Kinder, während in der Subskala *„Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen“* Interaktionen mit Gleichaltrigen und die Stellung in der Gruppe thematisiert werden. *„Prosoziales Verhalten“* umfasst positive, freiwillige Handlungen, wie Helfen oder Teilen, welche dem Empfänger zugutekommen.

Die hauptsächlich negativ formulierten Eigenschaften werden mit Hilfe einer dreistufigen Ratingskala von 0 = „nicht zutreffend“, 1 = „teilweise zutreffend“ bis 2 = „eindeutig zutreffend“ bewertet. Bei insgesamt 5 positiv formulierten Aussagen erfolgt eine Umkehr der Punktevergabe auf 2-1-0. Durch Addition der jeweiligen Punkte der zugehörigen Items können Subskalen-Werte zwischen 0 und 10 errechnet werden. Höhere Werte der Subskala *„Prosoziales Verhalten“* spiegeln Stärken wider, während höhere Werte in den anderen vier Subskalen Schwierigkeiten ausdrücken. Die Summe der Subskalen *„emotionale Probleme“*, *„Verhaltensprobleme“*, *„Hyperaktivität“* und *„Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen“* ergibt den Gesamtproblemwert (Punktbereich 0-40). Pro Skala können bis zu 2 fehlende Itemangaben durch den Mittelwert der vorhandenen Itemscores errechnet werden. Bei Fehlen von mehr als 3 Itemangaben wird die entsprechende Subskala verworfen. Anhand von Cut-off-Werten, die aus einer britischen Normstichprobe gewonnen wurden, können die Subskalenwerte und der Gesamtproblemwert den Kategorien „normal“, „grenzwertig“ oder „auffällig“ zugewiesen werden. Dabei wurde die Verteilung so gewählt, dass ca. 80 % der Kinder und Jugendlichen als „normal“ und jeweils 10 % als „grenzwertig“ und „auffällig“ eingestuft werden [Goodman 1997; Goodman et al. 2000; Goodman 2001; Meltzer et al. 2003]. Die Cut-off-Werte variieren zwischen den Altersgruppen nicht. Deutsche Normdaten liegen für die Elternversion für Kinder zwischen 6 und 16 Jahren vor [Woerner et al. 2002].

Bei der zweiseitigen (erweiterten) Ausführung des SDQ schließt sich an die 25 Items ein Impact-Supplement mit Zusatzfragen zu Schwierigkeiten in den Bereichen *„Stimmung, Konzentration, Verhalten und Umgang mit Anderen“* an. Erfragt werden dazu die Dauer des Problems, der subjektiv empfundene Leidensdruck, die soziale Beeinträchtigung (zu Hause, mit Freunden, im Unterricht, in der Freizeit) und die sich daraus ergebende Belastung für Angehörige [Goodman 1999]. Aus den Fragen bezüglich des subjektiven Leidensdrucks und der sozialen Folgen kann der Impact-Score ermittelt werden. Hierdurch kann beurteilt werden, inwieweit sich durch die ermittelten Verhaltensauffälligkeiten Auswirkungen auf den Alltag ergeben. Die Bewertung erfolgt analog zu den vorangegangenen Items mit 0 = „gar nicht“ oder „kaum“, 1 = „deutlich“ und 2 = „schwer“. Auch hier wird ein Summenwert gebildet und den Kategorien „normal“, „grenzwertig“ oder „auffällig“ zugeordnet.

Der Fragebogen wurde bereits in mehr als 80 Sprachen übersetzt [www.sdqinfo.com]. Zahlreiche Studien in verschiedenen Ländern belegen zufriedenstellende psychometrische Gütekriterien sowohl für die Selbstbeurteilung als auch für die Fremdversionen in den einzelnen Sprachen. Der SDQ ist dadurch ein weltweit eingesetztes und anerkanntes Instrument [Smedje et al. 1999; Koskelainen et al. 2000; Goodman 2001; Muris et al. 2003; Hawes und Dadds 2004; Woerner et al. 2004b; Yao et al. 2009; Niclasen et al. 2012]. Auch die deutsche Übersetzung des SDQ wurde in mehreren Studien angewandt, getestet und validiert. Die zufriedenstellenden psychometrischen Eigenschaften bestätigen die Gleichwertigkeit mit der englischen Originalfassung [Klasen et al. 2000; Woerner et al. 2004a; Hölling et al. 2007; Rothenberger et al. 2008; Schmitt et al. 2010].

In dieser Arbeit wurde die zweiseitige Ausführung des SDQ-Fragebogens eingesetzt. Für Kinder zwischen 2 und 17 Jahren wurde der Fragebogen von einem Elternteil beantwortet, 11- bis 17-Jährige füllten zusätzlich die Selbstversion des SDQ aus (siehe Anlage 8.1 bis 8.3, S.91-96). Die Bewertung der Ergebnisse erfolgte anhand der ermittelten Grenzwerte der britischen Normierungsstichprobe. Somit konnten beide SDQ-Versionen einheitlich ausgewertet und die jeweiligen Resultate miteinander verglichen werden.

### 3.3.2 Metabolische Einstellung

Phe-Konzentrationen im TB bezogen auf 1 Jahr vor Rekrutierung, dienten zur Beurteilung der metabolischen Langzeiteinstellung. Diese Werte wurden den PatientInnenakten entnommen. Für eine Bestimmung der Phe-Konzentration im TB wird zunächst eine kapilläre Blutentnahme auf eine TB-Karte durch die PatientInnen oder deren Eltern selbst durchgeführt. Das gewonnene Blut wird auf die mit Namen und Datum versehene TB-Karte aufgetragen und an das Stoffwechsellabor gesandt. Nach Erhalt der jeweiligen Werte werden die Eltern schriftlich über die derzeitige metabolische Einstellung informiert; bei Bedarf erfolgt eine telefonische oder persönliche Beratung zur Verbesserung der Situation.

Die Ermittlung der Phe-Werte zum Untersuchungszeitpunkt erfolgte ebenso mittels TB-Karten.

### 3.3.3 Anthropometrische Daten

Die Erhebung von Körpergröße und Gewicht wurde am Tag der Rekrutierung durchgeführt. Der BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) wurde aus den erfassten Daten berechnet.

### 3.3.4 Sozioökonomischer Status

Zur Erfassung des sozioökonomischen Status wurde für diese Studie der mehrdimensionale Winkler-Sozialschichtindex herangezogen. Hierzu wurden Informationen der Eltern bezüglich ihrer schulischen und beruflichen Qualifikation, ihrer beruflichen Stellung und ihres monatlichen Nettohaushaltseinkommens erfragt. Die Bewertung der 3 Dimensionen erfolgte anhand einer Punkteverteilung von mindestens 1 bis maximal 7. Fehlende Angaben zu einer Statusdimension wurden mit Hilfe des Mittelwertes aus den 2 anderen Subskalen errechnet. Aus der Summe der 3 Dimensionen konnte der Winkler-Index berechnet (3-21 Punkte) und die Kategorisierung in Haushalte mit hohem, mittlerem und niedrigem Status vorgenommen werden [Winkler und Stolzenberg 1999; Winkler und Stolzenberg 2009]. Dabei gingen in die Berechnung die Ergebnisse des Elternteils mit der höheren Punktzahl ein. Im Falle eines alleinerziehenden Haushaltes wurden die Punktwerte von demjenigen Elternteil herangezogen, bei dem das Kind die überwiegende Zeit verbringt [Winkler und Stolzenberg 2009].

Entwickelt wurde der Winkler-Index 1989 zur Messung sozialer Unterschiede für den nationalen Untersuchungssurvey der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie [Winkler und Stolzenberg 2009]. Er wurde bereits mehrfach überarbeitet und von zahlreichen Studien zur Beurteilung des sozioökonomischen Status eingesetzt [Winkler und Stolzenberg 1999; Hölling et al. 2008; Winkler und Stolzenberg 2009; Lampert et al. 2013a; Lampert et al. 2013b; Lampert et al. 2014]. Die vorliegende Studie bezieht sich auf die Version von 2009 [Winkler und Stolzenberg 2009].

### 3.4 Statistische Datenanalyse

Die Rohdaten wurden zunächst mit Excel aufbereitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 23. Die untersuchten Variablen wurden zunächst mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Aufgrund der überwiegend nicht normalverteilten Daten wurde für die Darstellung der deskriptiven Statistik der Median mit dem 25 %-Quartil ( $Q_1$ ) und 75 %-Quartil ( $Q_3$ ) herangezogen. Die metrischen Ergebnisse wurden mit folgenden Tests auf Signifikanz geprüft:

- 2 verbundene Stichproben: Wilcoxon-Test
- 2 unabhängige Stichproben: Mann-Whitney-U-Test
- > 2 unabhängige Stichproben: Kruskal-Wallis-Test

Für die Analyse der kategorialen Variablen „normal“, „grenzwertig“ und „auffällig“ wurden Kreuztabellen erstellt. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs erfolgte hierbei die Prüfung auf Signifikanz mit dem Fisher-Test. Im Falle eines für die entsprechende Berechnung der exakten Signifikanz zu großen Datasets wurde zur Schätzung der exakten Signifikanz die Monte-Carlo-Signifikanz verwendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests bei  $\alpha = 5\%$  festgelegt. Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen wurde aufgrund der kleinen Stichproben und größtenteils nicht normalverteilten Daten der Spearman-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) herangezogen. Die Einteilung von Cohen diente zur Interpretation der berechneten Korrelationen [Cohen 1988]:

- $|r| = 0.1$  schwacher Effekt
- $|r| = 0.3$  mittlerer Effekt
- $|r| = 0.5$  starker Effekt





## 4. Ergebnisse

### 4.1 PatientInnenkollektiv

Von den 62 zum Zeitpunkt der Rekrutierung in der Stoffwechselambulanz betreuten PatientInnen mit PKU erfüllten 52 die Einschlusskriterien, 49 von ihnen nahmen letztlich an der Studie teil. Die Daten der rekrutierten PatientInnen wurden pseudonymisiert (ID 1-ID 49, siehe Tab. 4, S.26). Alle PatientInnen der Kohorte sind in Deutschland geboren und wurden im Rahmen des Neugeborenen Screenings diagnostiziert. Bei den PatientInnen ID 15, ID 31 und ID 44 handelt es sich um drei Geschwister. Auch die PatientInnen ID 21 und ID 35, ID 20 und ID 25, ID 29 und ID 48 sowie ID 4 und ID 26 sind jeweils Geschwisterpaare.

Unter Berücksichtigung der prätherapeutischen Phe-Konzentrationen im TB, der Phe-Toleranz, des Genotyps und Testung der BH<sub>4</sub>-Sensitivität erfolgte die Klassifikation in PatientInnen mit klassischer PKU, PatientInnen mit milder HPA und PatientInnen mit BH<sub>4</sub>-sensitiver PKU (siehe Tab. 4, S.26 und Tab. 5, S.27)

Insgesamt 30 Kinder und Jugendliche der untersuchten Kohorte befolgten zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Phe-bilanzierte Diät, während 19 PatientInnen aufgrund einer milden HPA oder BH<sub>4</sub>-sensitiven PKU mit BH<sub>4</sub>-Monotherapie keine Diät durchführten.

In Hinblick auf das Geschlecht, Alter und den BMI gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen PatientInnen mit PKU und den Kindern der stoffwechselgesunden Kontrollgruppe (n = 98; siehe Tab. 5, S.27). Nach Berechnung des sozioökonomischen Status mit Hilfe des Winkler-Index waren alle PatientInnen mit PKU und Kontrollpersonen im Median der Mittelschicht zugehörig [Winkler und Stolzenberg 2009]. Der Winkler-Index der Kontrollgruppe lag allerdings signifikant über dem der PatientInnen (p = 0.046). Von 10 Kontrollpersonen wurden jedoch keine Angaben zum sozioökonomischen Status gemacht.

Tab. 4: PatientInnencharakteristik

ID	Geschlecht*	Alter zum Erhebungszeitpunkt (Jahre)	PKU-Phänotyp	Diät
1	m	2.1	klassische PKU	Ja
2	m	2.1	milde HPA	Nein
3	m	2.1	klassische PKU	Ja
4	w	2.2	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Nein
5	m	2.6	klassische PKU	Ja
6	w	2.7	klassische PKU	Ja
7	m	3.0	milde HPA	Nein
8	w	3.5	milde HPA	Nein
9	w	3.5	klassische PKU	Ja
10	m	3.8	klassische PKU	Ja
11	m	4.1	klassische PKU	Nein
12	m	4.8	klassische PKU	Ja
13	m	5.0	klassische PKU	Ja
14	m	5.2	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Ja
15	m	6.1	milde HPA	Nein
16	w	6.8	klassische PKU	Ja
17	m	6.3	klassische PKU	Ja
18	m	6.9	klassische PKU	Ja
19	w	6.9	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Nein
20	w	7.2	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Ja
21	m	8.3	klassische PKU	Ja
22	w	8.8	milde HPA	Nein
23	w	8.9	klassische PKU	Ja
24	w	9.7	milde HPA	Nein
25	m	9.8	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Ja
26	w	10.4	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Nein
27	w	10.5	klassische PKU	Ja
28	m	11.4	klassische PKU	Ja
29	m	11.5	klassische PKU	Ja
30	w	11.5	klassische PKU	Ja
31	m	11.6	milde HPA	Nein
32	m	11.7	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Nein
33	m	12.1	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Nein
34	m	13.2	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Ja
35	w	13.9	klassische PKU	Ja
36	w	14.0	klassische PKU	Ja
37	m	14.7	klassische PKU	Ja
38	w	14.7	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Nein
39	m	14.8	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Nein
40	w	14.9	klassische PKU	Ja
41	w	15.4	klassische PKU	Ja
42	m	15.5	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Ja
43	m	15.9	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Ja
44	w	15.9	milde HPA	Nein
45	w	16.2	milde HPA	Nein
46	w	16.9	klassische PKU	Nein
47	w	16.9	BH <sub>4</sub> -sensitive PKU	Ja
48	w	17.5	klassische PKU	Ja
49	m	17.6	milde HPA	Nein

\* m = männlich, w = weiblich

Tab. 5: Vergleich zwischen PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen hinsichtlich Geschlecht, Alter, BMI und sozioökonomischer Status

	PKU-PatientInnen gesamt	PatientInnen mit klassi- scher PKU	PatientInnen mit milder HPA	PatientInnen mit BH <sub>4</sub> - sensitiver PKU	Kontrollen	p
<b>Anzahl (n)</b>						
	49	25	10	14	98	
<b>Geschlecht</b>						
m (n)	26	13	5	8	52	1.000
w (n)	23	12	5	6	46	
<b>Alter (Jahre)</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	9 (4.5; 14)	8 (3.5; 13.5)	8.5 (3; 15.3)	11.5 (6.8; 14.3)	10 (4; 13.3)	0.768
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	17.7 (16.2; 19)	17.1 (16; 18.8)	17.4 (16.2; 20.6)	18.3 (16.9; 19.9)	17.9 (16.1; 19.7)	0.763
<b>Winkler-Index<sup>#</sup></b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	13 (10; 15)	12 (9; 14)	12.5 (6; 14.5)	13 (11.8; 19)	14 (11.3; 16) <sup>1</sup>	<b>0.046*</b>

\* signifikanter Unterschied

p Mann-Whitney-U-Test (PKU-PatientInnen gesamt vs. Kontrollen)

# Unterschicht: 3-8, Mittelschicht: 9-14, Oberschicht: 15-21

1: n = 88

In Tabelle 6a (siehe S.28) sind die metabolische Einstellung und Phe-Toleranz der untersuchten PatientInnen, getrennt nach Phänotyp, dargestellt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lagen die Phe-Werte der einzelnen PatientInnen innerhalb des altersspezifischen therapeutischen Bereichs. Es ergaben sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den PatientInnen mit klassischer PKU, milder HPA und BH<sub>4</sub>-sensitiver PKU. Die metabolische Langzeiteinstellung, gemessen am Mittelwert aller erhobenen Phe-Werte im Verlauf der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss, war bei allen PatientInnen gut und altersentsprechend. PatientInnen mit milder HPA wiesen dabei im Mittel signifikant niedrigere Phe-Werte auf, sowohl im Vergleich zu PatientInnen mit klassischer PKU ( $p = 0.003$ ) als auch zu PatientInnen mit BH<sub>4</sub>-sensitiver PKU ( $p = 0.001$ ).

Der Median der Phe-Toleranz von PatientInnen mit klassischer PKU lag erwartungsgemäß signifikant unter dem Median der Phe-Toleranz von PatientInnen mit BH<sub>4</sub>-sensitiver PKU ( $p = < 0.001$ ).

Tab. 6a: Phe-Toleranz und metabolische Einstellung von PatientInnen mit PKU zum Untersuchungszeitpunkt und im Jahr vor Einschluss in die Studie

	<b>PKU-PatientInnen gesamt</b>	<b>PatientInnen mit klassischer PKU</b>	<b>PatientInnen mit milder HPA</b>	<b>PatientInnen mit BH<sub>4</sub>- sensitiver PKU</b>	<b>p</b>
<b>Phe-Konzentration im TB zum Untersuchungs- zeitpunkt (µmol/l)</b>					
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	212.9 (151.5; 398.2)	305.5 (138.1; 499.2)	207.2 (141.2; 212.2)	223.8 (172.5; 365)	0.233 <sup>#</sup>
<b>Phe-Konzentration im TB im Jahr vor Rekrui- tierung (µmol/l)</b>					
Median der mittleren Phe- Konzentration (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	230.9 (198.5; 437.3)	250 (215.3; 576.9)	185.7 (163.3; 213.3)	261.3 (216.8; 359.9)	<b>0.003<sup>*#</sup></b>
<b>Phe-Toleranz<sup>1</sup> (mg/d)</b>					
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	450 <sup>2</sup> (338.8; 1000)	400 <sup>3</sup> (260; 480)	n. v.	1170 <sup>4</sup> (1000; 1200)	<b>&lt; 0.001<sup>*</sup></b>

\* signifikanter Unterschied

p Phe-Toleranz: Mann-Whitney-U-Test (PatientInnen mit klassischer PKU vs. PatientInnen mit BH<sub>4</sub>-sensitiver PKU)

Phe-Konzentration im TB zum Untersuchungszeitpunkt/im Jahr vor Rekrutierung: Kruskal-Wallis-Test (PatientInnen mit klassischer PKU vs. PatientInnen mit milder HPA vs. PatientInnen mit BH<sub>4</sub>-sensitiver PKU)

# Monte-Carlo-Signifikanz

n. v.: nicht verfügbar

1: PKU-PatientInnen mit Diät, 2: n = 30, 3: n = 23, 4: n = 7

Der Vergleich der metabolischen Einstellung zwischen PatientInnen mit und PatientInnen ohne Diät ist in Tabelle 6b (siehe S.29) aufgezeigt. PatientInnen mit einer diätetischen Therapie verzeichneten einen signifikant höheren Median der mittleren Phe-Konzentration im Jahr vor Rekrutierung als PatientInnen ohne Diät (p = 0.004). Bei altersgetrennter Betrachtung ergaben sich bei den 2- bis 10-Jährigen keine signifikanten Unterschiede, weder in den Phe-Werten zum Untersuchungszeitpunkt noch in den mittleren Phe-Werten 12 Monate vor Studieneinschluss. In der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre hingegen wiesen Jugendliche mit Diät signifikant höhere Phe-Werte sowohl zum Zeitpunkt der Datenerhebung (p = 0.006) als auch im Jahr vor Rekrutierung (p = 0.006) als diejenigen ohne Diät auf.

Tab. 6b: Metabolische Einstellung von PatientInnen mit PKU mit und ohne Diät zum Untersuchungszeitpunkt und im Jahr vor Einschluss in die Studie

	Anzahl	Phe-Konzentration im TB zum Untersuchungszeitpunkt (µmol/l)	Phe-Konzentration im TB im Jahr vor Rekrutierung (µmol/l)
	n	Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Median der mittleren Phe-Konzentration (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
<b>PKU-PatientInnen mit Diät gesamt</b>			
	30	317.8 (141.3; 490.7)	309.5 (220.1; 511.2)
<b>PKU-PatientInnen ohne Diät gesamt</b>			
	19	207.9 (156; 213.7)	211.2 (167.8; 242.4)
<b>p1</b>		0.091	<b>0.004*</b>
<b>PKU-PatientInnen mit Diät 2-10 Jahre</b>			
	17	185.5 (90.8; 342.3)	229.6 (181.3; 314.2)
<b>PKU-PatientInnen ohne Diät 2-10 Jahre</b>			
	10	182.4 (153.8; 217.8)	192.6 (163.3; 211.7)
<b>p2</b>		0.863	0.059
<b>PKU-PatientInnen mit Diät 11-17 Jahre</b>			
	13	469.8 (322.5; 655.6)	498.3 (358; 654)
<b>PKU-PatientInnen ohne Diät 11-17 Jahre</b>			
	9	211.7 (165.2; 223.8)	221.4 (190.8; 261.3)
<b>p3</b>		<b>0.006*</b>	<b>0.006*</b>

\* signifikanter Unterschied

p Mann-Whitney-U-Test

p1 PKU-PatientInnen mit vs. ohne Diät gesamt

p2 PKU-PatientInnen mit vs. ohne Diät 2-10 Jahre

p3 PKU-PatientInnen mit vs. ohne Diät 11-17 Jahre

## 4.2 Ergebnisse des SDQ

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte altersgetrennt entsprechend der für verschiedene Altersgruppen verfügbaren SDQ-Fremd- und Selbstbeurteilungsfragebögen; zum einen für Kinder im Alter von 2 bis 10 Jahren und zum anderen für 11- bis 17-jährige Jugendliche.

### 4.2.1 SDQ-Ergebnisse von PatientInnen mit PKU

#### 4.2.1.1 Fremdbeurteilung durch die Eltern

Die Daten der Fremdbeurteilung durch die Eltern für Kinder und Jugendliche mit PKU sind in Tabelle 7 (siehe S.32f) dargestellt.

#### Kindern mit PKU im Alter von 2 bis 10 Jahren

Der Median des Gesamtproblemwertes und aller Subskalen lag in der Beurteilung durch die Eltern für 2- bis 10-jährige Kinder mit PKU im Normbereich. Einzige Ausnahme war die Subskala „*Verhaltensprobleme*“ bei Jungen. Der Median befand sich hier im grenzwertigen Bereich. Geschlechterunabhängig wurde in dieser Subskala am häufigsten ein grenzwertiger oder auffälliger Wert erreicht.

Eine besondere Stärke der Kinder zeigte sich im „*prosozialen Verhalten*“. Der Median lag hier sowohl für Mädchen als auch für Jungen im oberen Normbereich. Ausschließlich in dieser Subskala wies keines der untersuchten Kinder mit PKU einen grenzwertigen oder auffälligen Wert auf.

#### Jugendliche mit PKU im Alter von 11 bis 17 Jahren

Auch für die 11- bis 17-jährigen Jugendlichen mit PKU lag der Median des Gesamtproblemwertes und aller Subskalen in der Beurteilung durch die Eltern im Normbereich.

Bei 9.1 % der jugendlichen Mädchen ergab sich ein grenzwertiger Gesamtproblemwert. Nach Einschätzung der Eltern standen hier insbesondere „*emotionale Probleme*“ im Vordergrund. Keiner der Jungen wurde hingegen mit einem grenzwertigen oder auffälligen Gesamtproblemwert bewertet. Bei der Betrachtung der einzelnen Subskalen zeigten sich grenzwertige und auffällige Werte der Jungen insbesondere in der Subskala „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“.

### Fremdbeurteilungen von Kindern und Jugendlichen mit PKU: Vergleich der Altersgruppen

Im Vergleich der beiden untersuchten Altersgruppen zeigten sich hinsichtlich der medianen Gesamtproblemwerte in der Fremdbeurteilung für PatientInnen beiderlei Geschlechts keine signifikanten Unterschiede. Die psychische Gesundheit aller PatientInnen mit PKU wurde durch ihre Eltern folglich im Median kontinuierlich über alle Altersgruppen hinweg als „normal“ im SDQ bewertet.

Auffällig war, dass die Eltern der 2- bis 10-jährigen Jungen häufiger von „*Verhaltensproblemen*“ bei ihren Söhnen berichteten als die Eltern von adoleszenten Jungen. Signifikante Unterschiede zeigten sich hier sowohl im Median ( $p = 0.002$ ) als auch im Anteil an Jungen mit einem grenzwertigen Wert ( $p = 0.035$ ).

Ein weiterer Unterschied in den Ergebnissen der zwei Altersgruppen zeigte sich in der Subskala „*prosoziales Verhalten*“. Das ausschließlich als „normal“ kategorisierte „*prosoziale Verhalten*“ der jüngeren Mädchen und Jungen spiegelte sich bei den 11- bis 17-Jährigen in der Fremdbeurteilung nicht wider. In dieser Subskala erreichten 9.1 % der Jugendlichen mit PKU einen grenzwertigen Wert. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Tab. 7: SDQ-Fremdbeurteilung von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

	PKU- PatientInnen 2-10 Jahre n=27 (12w, 15m)	PKU- PatientInnen 11-17 Jahre n=22 (11w, 11m)	Kontrollen 2-10 Jahre n=52 (20w, 32m)	Kontrollen 11-17 Jahre n=36 (20w, 16m)	p1	p2	p3	p4
<b>Gesamtproblemwert</b>								
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	8 (4; 13.8)	7 (4; 9)	8.5 (5; 13.8)	7.5 (3; 13.8)	0.513	0.683	0.737	0.617
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	9 (6; 12)	6 (3; 9)	10.5 (7; 14)	5.5 (4; 9.8)	0.078	<b>0.008*</b>	0.530	0.855
grenzwertig (%), w	8.3	9.1	15	15	1.000	1.000	1.000	1.000
grenzwertig (%), m	6.7	0	12.5	0	1.000	0.279	0.645	n. b.
auffällig (%), w	16.7	0	10	10	0.476	1.000	1.000	0.516
auffällig (%), m	6.7	0	15.6	6.3	1.000	0.392	0.645	1.000
Summe <sup>#</sup> (%)	18.5	4.5	26.9	16.7	0.204	0.309	0.580	0.235
<b>Emotionale Probleme</b>								
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	2 (0; 3.8)	2 (1; 4)	2 (1; 3)	2 (1; 4)	0.399	0.448	0.867	0.715
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	0 (0; 2)	2 (0; 3)	1 (0; 3)	0.5 (0; 2)	0.346	0.361	0.419	0.324
grenzwertig (%), w	8.3	18.2	10	10	0.582	1.000	1.000	0.602
grenzwertig (%), m	0	0	15.6	12.5	n. b.	1.000	0.301	0.499
auffällig (%), w	16.7	18.2	0	20	1.000	0.104	0.135	1.000
auffällig (%), m	13.3	0	3.1	0	0.492	1.000	0.287	n. b.
Summe <sup>#</sup> (%)	18.5	18.2	15.4	22.2	1.000	0.575	0.755	1.000
<b>Hyperaktivität</b>								
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	2.5 (1; 5.5)	2 (0; 3)	4 (1.3; 5)	3 (1; 4)	0.433	0.311	0.619	0.446
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	4 (3; 5)	2 (2; 5)	5 (3; 6)	2.5 (2; 4.8)	0.054	<b>0.002*</b>	0.320	0.953
grenzwertig (%), w	8.3	0	5	0	0.476	0.486	1.000	n. b.
grenzwertig (%), m	6.7	0	12.5	0	1.000	0.279	0.645	n. b.
auffällig (%), w	16.7	0	10	5	0.476	0.605	0.611	1.000
auffällig (%), m	6.7	9.1	15.6	0	1.000	0.141	0.645	0.407
Summe <sup>#</sup> (%)	18.5	4.5	23.1	2.8	0.204	<b>0.012*</b>	0.776	1.000
<b>Verhaltensprobleme</b>								
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	2 (0.3; 3.8)	1 (0; 2)	2 (1; 3.8)	2 (0; 3)	0.179	0.419	0.828	0.228
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	<b>3</b> (2; 4)	0 (0; 1)	<b>3</b> (1; 4)	1 (1; 2)	<b>0.002*</b>	<b>0.030*</b>	0.983	<b>0.006*</b>
grenzwertig (%), w	8.3	0	15	20	0.450	1.000	1.000	0.268
grenzwertig (%), m	33.3	0	31.3	12.5	<b>0.035*</b>	0.073	1.000	0.500
auffällig (%), w	25	0	25	10	0.214	0.398	1.000	0.499
auffällig (%), m	26.7	9.1	31.3	6.3	0.149	<b>0.025*</b>	1.000	1.000
Summe <sup>#</sup> (%)	48.1	4.5	53.8	25	<b>0.001*</b>	<b>0.009*</b>	0.644	0.072

Tabellenunterschrift siehe S.33



Tab. 7: SDQ-Fremdbeurteilung von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (Fortsetzung)

	PKU-PatientInnen 2-10 Jahre n=27 (12w, 15m)	PKU-PatientInnen 11-17 Jahre n=22 (11w, 11m)	Kontrollen 2-10 Jahre n=52 (20w, 32m)	Kontrollen 11-17 Jahre n=36 (20w, 16m)	p1	p2	p3	p4
<b>Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen</b>								
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	1.5 (0.3; 2)	0 (0; 2)	1 (0; 2)	1 (0; 2.8)	0.327	0.907	0.822	0.360
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	1 (0; 1)	1 (0; 3)	1 (0; 3)	0.5 (0; 1.8)	0.695	0.294	0.271	0.708
grenzwertig (%), w	8.3	0	5	10	1.000	0.601	1.000	0.520
grenzwertig (%), m	6.7	18.2	6.3	0	0.533	0.539	1.000	0.142
auffällig (%), w	0	18.2	15	20	0.476	0.693	0.279	1.000
auffällig (%), m	0	9.1	21.9	12.5	0.391	0.463	0.078	1.000
Summe <sup>#</sup> (%)	7.4	22.7	25	22.2	0.219	0.805	0.074	1.000
<b>Prosoziales Verhalten</b>								
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	8 (7; 9)	10 (7; 10)	8 (6.3; 9)	9 (8; 9.8)	0.264	0.066	0.520	0.474
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	8 (7; 9)	8 (7; 10)	7 (6; 9)	8.5 (7; 9.8)	0.868	0.068	<b>0.032*</b>	0.849
grenzwertig (%), w	0	9.1	5	5	0.478	1.000	1.000	1.000
grenzwertig (%), m	0	9.1	15	6.3	0.423	1.000	0.541	1.000
auffällig (%), w	0	0	5	0	n. b.	1.000	1.000	n. b.
auffällig (%), m	0	0	12.5	0	n. b.	0.282	0.282	n. b.
Summe <sup>#</sup> (%)	0	9.1	17.3	5.6	0.196	0.188	<b>0.024*</b>	0.630

\* signifikanter Unterschied

p Median: Mann-Whitney-U-Test, kategoriale Variablen (%): Fisher-Test

p1 PKU-PatientInnen 2-10 Jahre vs. 11-17 Jahre

p2 Kontrollen 2-10 Jahre vs. 11-17 Jahre

p3 PKU-PatientInnen 2-10 Jahre vs. Kontrollen 2-10 Jahre

p4 PKU-PatientInnen 11-17 Jahre vs. Kontrollen 11-17 Jahre

# w + m + grenzwertig + auffällig

n. b.: nicht berechenbar

Cut-off-Werte der SDQ-Fremdbeurteilung:

Gesamtproblemwert:	normal 0-13	grenzwertig 14-16	auffällig 17-40
Emotionale Probleme:	normal 0-3	grenzwertig 4	auffällig 5-10
Hyperaktivität:	normal 0-5	grenzwertig 6	auffällig 7-10
Verhaltensprobleme:	normal 0-2	grenzwertig 3	auffällig 4-10
Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen:	normal 0-2	grenzwertig 3	auffällig 4-10
Prosoziales Verhalten:	normal 6-10	grenzwertig 5	auffällig 0-4

## 4.2.1.2 Selbstbeurteilung der PatientInnen mit PKU

Die Daten der Selbstbeurteilung von 11- bis 17-jährigen Jugendlichen mit PKU sind in Tabelle 8 (siehe S.34f) dargestellt.

Der Median des Gesamtproblemwertes wie auch aller Subskalen lag in der Selbstbewertung durch die jugendlichen Mädchen und Jungen mit PKU im Normbereich. Bei 27.3 % der jugendlichen Mädchen zeigte sich allerdings ein grenzwertiger oder auffälliger Gesamtproblemwert. In Bezug auf die Subskalen überwogen dabei „*emotionale Probleme*“. Bei den Jungen hingegen erreichte keiner einen grenzwertigen oder auffälligen Gesamtproblemwert. Jedoch verzeichneten einzelne Jungen einen grenzwertigen oder auffälligen Wert in den Subskalen „*Verhaltensprobleme*“, „*Hyperaktivität*“ und „*Prosoziales Verhalten*“.

Tab. 8: SDQ-Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

	<b>PKU-PatientInnen 11-17 Jahre n=22 (11w, 11m)</b>	<b>Kontrollen 11-17 Jahre n=42 (23w, 19m)</b>	<b>p</b>
<b>Gesamtproblemwert</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	8 (7; 17)	10 (7; 12)	0.750
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	8 (6; 12)	6 (4; 11)	0.387
grenzwertig (%), w	18.2	8.7	0.567
grenzwertig (%), m	0	5.3	1.000
auffällig (%), w	9.1	0	0.300
auffällig (%), m	0	0	n. b.
Summe <sup>#</sup> (%)	13.6	7.1	0.406
<b>Emotionale Probleme</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	3 (2; 7)	3 (2; 5)	0.499
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	1 (0; 3)	1 (0; 2)	0.647
grenzwertig (%), w	0	17.4	0.550
grenzwertig (%), m	0	0	n. b.
auffällig (%), w	27.3	0	<b>0.041*</b>
auffällig (%), m	0	0	n. b.
Summe <sup>#</sup> (%)	13.6	9.5	0.684
<b>Hyperaktivität</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	2 (1; 6)	3 (1; 4)	0.964
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	3 (1; 6)	3 (1; 4)	0.659
grenzwertig (%), w	18.2	0	0.085
grenzwertig (%), m	27.3	0	<b>0.050*</b>
auffällig (%), w	9.1	0	0.281
auffällig (%), m	0	10.5	1.000
Summe <sup>#</sup> (%)	27.3	4.8	<b>0.016*</b>

Tabellenunterschrift siehe S.35

Tab. 8: SDQ-Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (Fortsetzung)

	<b>PKU-PatientInnen 11-17 Jahre n=22 (11w, 11m)</b>	<b>Kontrollen 11-17 Jahre n=42 (23w, 19m)</b>	<b>p</b>
<b>Verhaltensprobleme</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	1 (0; 4)	1 (1; 2)	0.845
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	1 (0; 3)	1 (0; 2)	0.680
grenzwertig (%), w	9.1	4.3	0.490
grenzwertig (%), m	0	0	n. b.
auffällig (%), w	18.2	0	0.091
auffällig (%), m	9.1	5.3	1.000
Summe <sup>#</sup> (%)	18.2	4.8	0.170
<b>Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0.719
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0.749
grenzwertig (%), w	18.2	4.3	0.252
grenzwertig (%), m	0	5.3	1.000
auffällig (%), w	0	4.3	1.000
auffällig (%), m	0	0	n. b.
Summe <sup>#</sup> (%)	9.1	7.1	1.000
<b>Prosoziales Verhalten</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	8 (8; 9)	9 (8; 9)	0.255
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	9 (7; 9)	7 (6; 10)	0.379
grenzwertig (%), w	9.1	4.3	0.534
grenzwertig (%), m	0	15.8	0.532
auffällig (%), w	9.1	0	0.323
auffällig (%), m	9.1	0	0.393
Summe <sup>#</sup> (%)	13.6	9.5	0.684

\* signifikanter Unterschied

p Median: Mann-Whitney-U-Test, kategoriale Variablen (%): Fisher-Test (PKU-PatientInnen vs. Kontrollen)

# w + m + grenzwertig + auffällig

n. b.: nicht berechenbar

Cut-off-Werte der SDQ-Selbstbeurteilung:

Gesamtproblemwert:	normal 0-15	grenzwertig 16-19	auffällig 20-40
Emotionale Probleme:	normal 0-5	grenzwertig 6	auffällig 7-10
Hyperaktivität:	normal 0-5	grenzwertig 6	auffällig 7-10
Verhaltensprobleme:	normal 0-3	grenzwertig 4	auffällig 5-10
Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen:	normal 0-3	grenzwertig 4-5	auffällig 6-10
Prosoziales Verhalten:	normal 6-10	grenzwertig 5	auffällig 0-4

#### 4.2.1.3 Vergleich zwischen der Fremd- und Selbstbeurteilung bei jugendlichen PatientInnen mit PKU

Die Daten des Vergleichs zwischen Fremd- und Selbstbeurteilung von 11- bis 17-jährigen PatientInnen mit PKU sind in Tabelle 9 (siehe S.38f) aufgeführt.

Insgesamt fiel die Selbstbeurteilung der Jugendlichen kritischer aus als die Bewertung durch ihre Eltern. Der Median des Gesamtproblemwertes in der Selbstbeurteilung war, unabhängig vom Geschlecht, höher als der in der Fremdbeurteilung. Für die Mädchen war dieser Unterschied signifikant ( $p = 0.008$ ).

Auch beim Vergleich der einzelnen Subskalen zeigten sich zwischen den Angaben der Eltern und ihrer Kinder Unterschiede, wobei diese nicht signifikant waren. Dies galt für beide Geschlechter.

Die Mädchen und ihre Eltern berichteten vorwiegend von „*emotionalen Problemen*“. Für fast ein Drittel der Mädchen waren nach Eigenangaben weiterhin „*Verhaltensprobleme*“ und „*Hyperaktivität*“ relevant. Im Gegensatz dazu erreichte keines der Mädchen in der Bewertung durch die Eltern in den zwei letztgenannten Subskalen einen Wert außerhalb des Normbereichs. Bei den Jungen im Alter von 11 bis 17 Jahren überwogen in der Elternbewertung grenzwertige und auffällige Werte in der Subskala „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“. Dem gegenüber bewertete sich kein Junge in dieser Subskala selbst als grenzwertig oder auffällig.



Tab. 9: Vergleich der SDQ-Fremdbeurteilung und SDQ-Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

	<b>FB PKU- PatientInnen 11-17 Jahre n=22 (11w,11m)</b>	<b>SB PKU- PatientInnen 11-17 Jahre n=22 (11w,11m)</b>	<b>FB Kontrollen 11-17 Jahre n=33 (18w,15m)</b>	<b>SB Kontrollen 11-17 Jahre n=33 (18w,15m)</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>
<b>Gesamtproblemwert</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	7 (4; 9)	8 (7; 17)	6.5 (2.8; 12.3)	8.5 (6.8; 13)	<b>0.008*</b>	0.154
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	6 (3; 9)	8 (6; 12)	5 (4; 9)	6 (4; 10)	0.117	0.772
grenzwertig (%), w	9.1	18.2	11.1	11.1	0.586	1.000
grenzwertig (%), m	0	0	0	0	n. b.	n. b.
auffällig (%), w	0	9.1	5.6	0	0.474	1.000
auffällig (%), m	0	0	6.7	0	n. b.	1.000
Summe <sup>#</sup> (%)	4.5	13.6	12.1	6.1	0.607	0.672
<b>Emotionale Probleme</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	2 (1; 4)	3 (2; 7)	2 (0.8; 3.3)	3 (2; 5)	0.055	0.179
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	2 (0; 3)	1 (0; 3)	0 (0; 2)	1 (0; 2)	0.727	0.598
grenzwertig (%), w	18.2	0	11.1	5.6	0.471	0.591
grenzwertig (%), m	0	0	13.3	0	n. b.	0.483
auffällig (%), w	18.2	27.3	11.1	0	1.000	0.227
auffällig (%), m	0	0	0	0	n. b.	n. b.
Summe <sup>#</sup> (%)	18.2	13.6	18.2	3	1.000	0.105
<b>Hyperaktivität</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	2 (0; 3)	2 (1; 6)	3 (0.8; 4)	3 (1; 4.3)	0.090	0.405
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	2 (2; 5)	3 (1; 6)	2 (2; 4)	3 (1; 4)	0.684	0.682
grenzwertig (%), w	0	18.2	0	0	0.214	n. b.
grenzwertig (%), m	0	27.3	0	0	0.214	n. b.
auffällig (%), w	0	9.1	5.6	0	0.450	1.000
auffällig (%), m	9.1	0	0	6.7	1.000	1.000
Summe <sup>#</sup> (%)	4.5	27.3	3	3	0.345	1.000
<b>Verhaltensprobleme</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	1 (0; 2)	1 (0; 4)	1.5 (0; 2.3)	1 (0.8; 2)	0.250	0.465
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	0 (0; 1)	1 (0; 3)	1 (1; 2)	1 (0; 2)	0.164	0.429
grenzwertig (%), w	0	9.1	16.7	5.6	0.450	0.338
grenzwertig (%), m	0	0	13.3	0	n. b.	0.224
auffällig (%), w	0	18.2	5.6	0	0.214	0.469
auffällig (%), m	9.1	9.1	6.7	0	1.000	0.464
Summe <sup>#</sup> (%)	4.5	18.2	21.2	3	0.095	0.054

Tabellenunterschrift siehe S.39

Tab. 9: Vergleich der SDQ-Fremdbeurteilung und SDQ-Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (Fortsetzung)

	<b>FB PKU- PatientInnen 11-17 Jahre n=22 (11w,11m)</b>	<b>SB PKU- PatientInnen 11-17 Jahre n=22 (11w,11m)</b>	<b>FB Kontrollen 11-17 Jahre n=33 (18w,15m)</b>	<b>SB Kontrollen 11-17 Jahre n=33 (18w,15m)</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>
<b>Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	0 (0; 2)	2 (1; 3)	1 (0; 2,3)	2,5 (1,8; 3)	0.141	<b>0.022*</b>
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	1 (0; 3)	2 (1; 3)	1 (0; 2)	1 (0; 2)	0.375	0.453
grenzwertig (%), w	0	18,2	5,6	5,6	0.479	1.000
grenzwertig (%), m	18,2	0	0	6,7	0.189	1.000
auffällig (%), w	18,2	0	22,2	5,6	0.479	0.335
auffällig (%), m	9,1	0	13,3	0	0.450	0.483
Summe <sup>#</sup> (%)	22,7	9,1	21,2	9,1	0.412	0.303
<b>Prosoziales Verhalten</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), w	10 (7; 10)	8 (8; 9)	9 (8; 9,3)	9 (7,8; 9,3)	0.176	0.992
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), m	8 (7; 10)	9 (7; 9)	8 (7; 10)	7 (6; 10)	0.711	0.141
grenzwertig (%), w	9,1	9,1	0	5,6	1.000	1.000
grenzwertig (%), m	9,1	0	6,7	20	1.000	0.598
auffällig (%), w	0	9,1	0	0	1.000	n. b.
auffällig (%), m	0	9,1	0	0	1.000	n. b.
Summe <sup>#</sup> (%)	9,1	13,6	3	12,1	1.000	0.355

FB: Fremdbeurteilung

SB: Selbstbeurteilung

\* signifikanter Unterschied

p Median: Wilcoxon-Test, kategoriale Variablen (%): Fisher-Test

p1 Fremdbeurteilung vs. Selbstbeurteilung PKU-PatientInnen

p2 Fremdbeurteilung vs. Selbstbeurteilung Kontrollen

# w + m + grenzwertig + auffällig

n. b.: nicht berechenbar

Cut-off-Werte der SDQ-Fremdbeurteilung/SDQ-Selbstbeurteilung:

Gesamtpunktwert:	normal 0-13/0-15	grenzwertig 14-16/16-19	auffällig 17-40/20-40
Emotionale Probleme:	normal 0-3/0-5	grenzwertig 4/6	auffällig 5-10/7-10
Hyperaktivität:	normal 0-5/0-5	grenzwertig 6/6	auffällig 7-10/7-10
Verhaltensprobleme:	normal 0-2/0-3	grenzwertig 3/4	auffällig 4-10/5-10
Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen:	normal 0-2/0-3	grenzwertig 3/4-5	auffällig 4-10/6-10
Prosoziales Verhalten:	normal 6-10/6-10	grenzwertig 5/5	auffällig 0-4/0-4

#### 4.2.2 SDQ-Ergebnisse von stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

##### 4.2.2.1 Fremdbeurteilung durch die Eltern

In Tabelle 7 (siehe S.32f) sind die Daten der Fremdbeurteilung für stoffwechselgesunde Kinder und Jugendliche dargestellt.

##### Stoffwechselgesunde Kinder im Alter von 2 bis 10 Jahren

Für die Kinder der Kontrollgruppe befand sich der Median des Gesamtproblemwertes und aller Subskalen in der Beurteilung durch die Eltern für beide Geschlechter im Normbereich. Einzig in der Subskala „*Verhaltensprobleme*“ wiesen die stoffwechselgesunden Jungen einen grenzwertigen Median auf. In dieser Subskala wurden die Kinder geschlechterunabhängig am häufigsten als grenzwertig oder auffällig bewertet.

##### Stoffwechselgesunde Jugendliche im Alter von 11 bis 17 Jahren

Analog zu den jüngeren, stoffwechselgesunden Kindern lag der Median des Gesamtproblemwertes und aller Subskalen in der Bewertung durch die Eltern auch für die 11- bis 17-jährigen Jugendlichen im Normbereich.

Bei den Mädchen wurden grenzwertige und auffällige Werte hauptsächlich in den Subskalen „*emotionale Probleme*“ und „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“ aufgezeigt. Bei den jugendlichen Jungen war der Anteil mit einem grenzwertigen oder auffälligen Wert in Bezug auf „*Verhaltensprobleme*“ und „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“ am höchsten.

##### Fremdbeurteilungen von stoffwechselgesunden Kindern und Jugendlichen: Vergleich der Altersgruppen

Obwohl der mediane Gesamtproblemwert in der Kontrollgruppe in beiden Altersgruppen für Mädchen und Jungen im Normbereich lag, zeigten die jüngeren Kinder hier höhere mediane Werte als die 11- bis 17-Jährigen. Für die Jungen war dieser Unterschied statistisch signifikant ( $p = 0.008$ ). Dieses Ergebnis der Jungen war insbesondere auf signifikante Unterschiede in den medianen Werten der Subskalen „*Hyperaktivität*“ ( $p = 0.002$ ) und „*Verhaltensprobleme*“ ( $p = 0.030$ ) zurückzuführen.



#### 4.2.2.2 Selbstbeurteilung der stoffwechselgesunden Jugendlichen

Die Daten der Selbstbeurteilung der stoffwechselgesunden Jugendlichen sind in Tabelle 8 (siehe S.34f) dargestellt.

In der Selbstbeurteilung stoffwechselgesunder jugendlicher Mädchen und Jungen lag der Median des Gesamtproblemwertes sowie aller Subskalen im Normbereich. Geschlechterunabhängig zeigte keiner der befragten Jugendlichen einen auffälligen Gesamtproblemwert. In Bezug auf die Subskalen überwogen bei den Mädchen „*emotionale Probleme*“ und „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“. Dem gegenüber schätzten sich die Jungen als grenzwertig oder auffällig, vordergründig in Bezug auf „*Hyperaktivität*“ und „*prosoziales Verhalten*“ ein.

#### 4.2.2.3 Vergleich zwischen der Fremd- und Selbstbeurteilung bei stoffwechselgesunden Jugendlichen

Die Daten des Vergleichs zwischen Fremd- und Selbstbeurteilung der stoffwechselgesunden Kontrollpersonen sind in der Tabelle 9 (siehe S. 38f) dargestellt.

Bei Stoffwechselgesunden lag der Median des Gesamtproblemwertes und aller Subskalen für Jugendliche beiderlei Geschlechts in der Fremd- und Selbstbewertung im Normbereich. Unabhängig vom Geschlecht war der Median des Gesamtproblemwertes in der Selbstbeurteilung höher als in der Bewertung durch die Eltern. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Den einzigen signifikanten Unterschied zwischen der Fremd- und Selbstbeurteilung der Kontrollpopulation verzeichneten Mädchen in der Subskala „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“. Hier war der Median in der Selbstbewertung signifikant höher als in der Fremdbewertung ( $p = 0.022$ ). Auch bei den Stoffwechselgesunden war das Profil der Subskalenergebnisse von den Jugendlichen nicht vollständig vergleichbar mit dem der Eltern. Bei den Mädchen wurden am häufigsten „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“ sowohl in der Fremd- als auch Selbstbeurteilung angegeben. In der Bewertung durch die Eltern ergab sich zudem für über 20 % der Mädchen ein grenzwertiger oder auffälliger Wert in den Subskalen „*emotionale Probleme*“ und „*Verhaltensprobleme*“. In der Selbstbewertung beurteilten sich jedoch nur wenige Mädchen als grenzwertig in diesen beiden Subskalen. Bei den Jungen ergab sich durch die Elternbewertung für einen nur geringen Anteil ein grenzwertiger Wert im „*prosozialen Verhalten*“, während sich die Jungen selbst in dieser Subskala am häufigsten als grenzwertig bewerteten.

#### 4.2.3 Vergleich der SDQ-Ergebnisse zwischen PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

Die Daten zum Vergleich der Fremdbeurteilungen zwischen PatientInnen mit PKU und Stoffwechselgesunden sind in Tabelle 7 (siehe S. 32f), die Daten zum Vergleich der Selbstbeurteilungen in Tabelle 8 (siehe S. 34f) aufgezeigt.

##### Vergleich der Fremdbeurteilungen zwischen PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen im Alter von 2 bis 10 Jahren

Beim Vergleich von Kindern mit PKU und Stoffwechselgesunden zeigten sich weder beim Median des Gesamtproblemwerts noch in einer der Subskalen in der Einschätzung durch die Eltern signifikante Unterschiede. Auch die Unterschiede im Anteil von Jungen und Mädchen mit einem grenzwertigen oder auffälligen Wert in den beiden Gruppen waren weder beim Gesamtproblemwert (siehe Abb. 2, S.43) noch in den Subskalen signifikant, wenngleich stoffwechselgesunde Kinder prozentual häufiger einen grenzwertigen oder auffälligen Gesamtproblemwert aufwiesen als die PatientInnen (PKU 18.5 % vs. Kontrollen 26.9 %,  $p = 0.580$ ).

Die Kinder beider Gruppen wurden am häufigsten in der Subskala „*Verhaltensprobleme*“ als grenzwertig oder auffällig eingestuft. Sowohl bei Jungen mit PKU als auch stoffwechselgesunden Jungen lag der Median dieser Subskala im grenzwertigen Bereich.

Der einzige signifikante Unterschied zwischen den Kindern mit PKU und Stoffwechselgesunden wurde im „*prosozialen Verhalten*“ ersichtlich. Geschlechterunabhängig konnte bei keinem der untersuchten PatientInnen mit PKU ein grenzwertiger oder auffälliger Wert festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigten 17.3 % der Stoffwechselgesunden ein unter der Norm liegendes „*prosoziales Verhalten*“ ( $p = 0.024$ ). Bei geschlechtsgetrennter Betrachtung war der Unterschied für die Jungen auch im Median signifikant ( $p = 0.032$ ); für die Mädchen jedoch nicht.

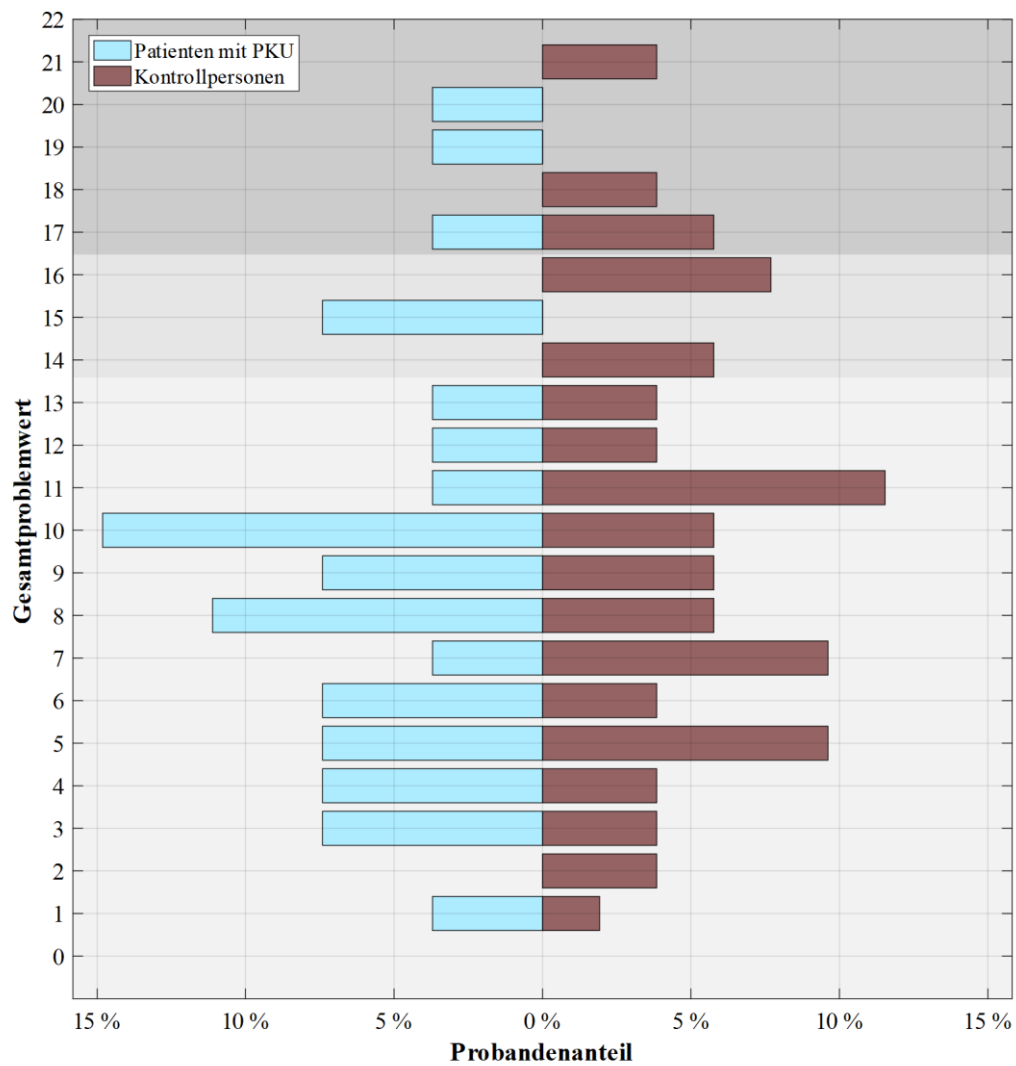


Abb. 2: Vergleich der prozentualen Punkteverteilung im SDQ-Gesamtproblemwert der Fremdbeurteilung von PatientInnen mit PKU mit stoffwechselgesunden Kontrollpersonen der Altersgruppe 2 bis 10 Jahre. Die Grautöne im Hintergrund spiegeln die Kategorisierung in normal (hellgrau, 0-13), grenzwertig (mittelgrau, 14-16) und auffällig (dunkelgrau, 17-40) wider.

### Vergleich der Fremdbeurteilungen zwischen PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen im Alter von 11 bis 17 Jahren

Hinsichtlich der medianen Gesamtproblemwerte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen 11- bis 17-Jährigen mit PKU und Stoffwechselgesunden festgestellt werden. Vergleichbar mit den 2- bis 10-jährigen Kindern wurden auch in dieser Altersgruppe grenzwertige und auffällige Gesamtproblemwerte prozentual häufiger durch die Eltern der Jugendlichen der Kontrollgruppe als von Eltern der PatientInnen angegeben (PKU 4.5 % vs. Kontrollen 16.7 %,  $p = 0.235$ ). Insgesamt zeigte sich bei den Stoffwechselgesunden eine größere Streuung der Gesamtproblemwerte in Richtung grenzwertiger und auffälliger Werte als bei Jugendlichen mit PKU (siehe Abb. 3, S.45).

Beim Vergleich der einzelnen Subskalen zeigte sich einzig bei „*Verhaltensproblemen*“ ein signifikanter Unterschied zwischen stoffwechselgesunden Jugendlichen und den PatientInnen in der Beurteilung durch die Eltern. Stoffwechselgesunde Jungen verzeichneten hier einen signifikant höheren Median als die Jungen mit PKU ( $p = 0.006$ ).

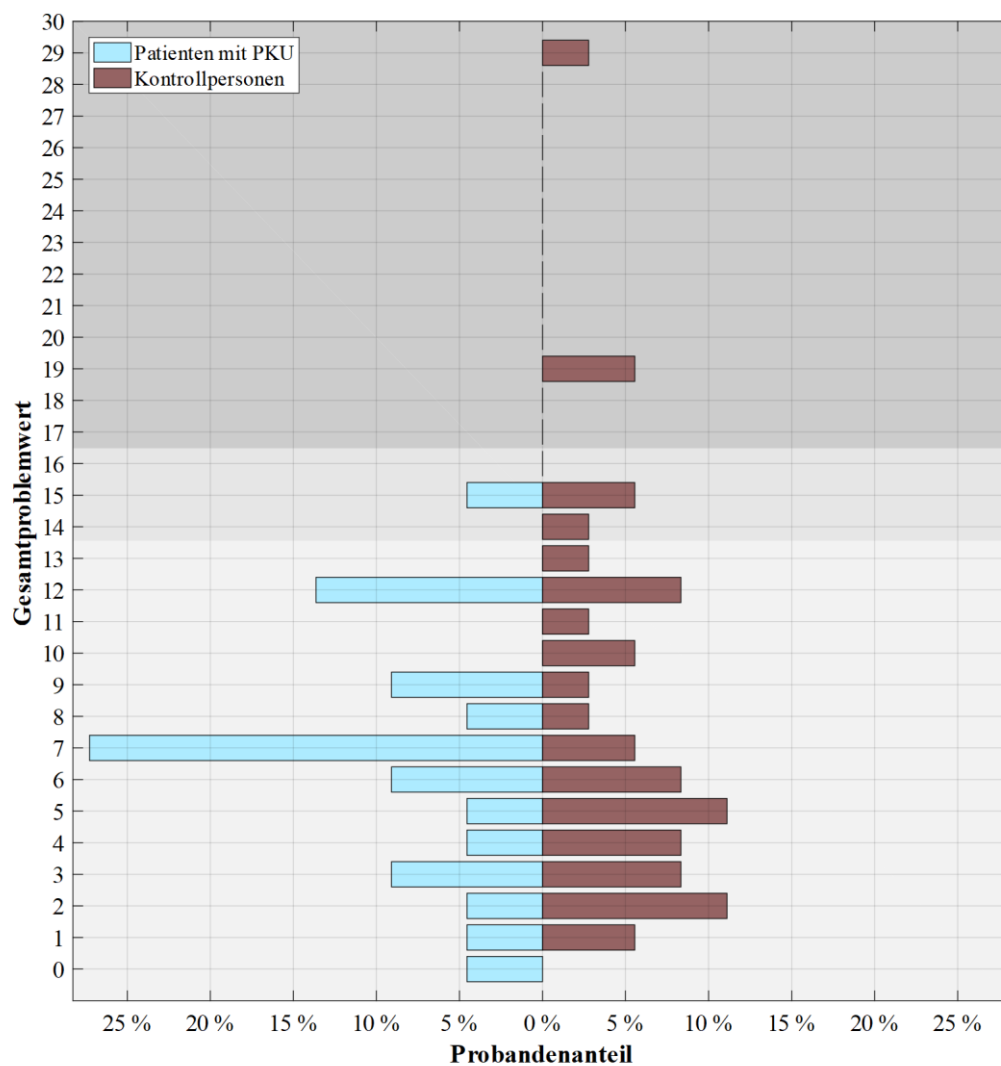


Abb. 3: Vergleich der prozentualen Punkteverteilung im SDQ-Gesamtpunktwert der Fremdbeurteilung von PatientInnen mit PKU mit stoffwechselgesunden Kontrollpersonen der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre. Die Grautöne im Hintergrund spiegeln die Kategorisierung in normal (hellgrau, 0-13), grenzwertig (mittelgrau, 14-16) und auffällig (dunkelgrau, 17-40) wider.

#### Vergleich der Selbstbeurteilungen zwischen PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

Beim Vergleich der Selbstbeurteilungen von Mädchen und Jungen mit PKU mit Stoffwechselgesunden ließen sich weder im Median des Gesamtpunktwertes noch im Median der Subskalen signifikante Unterschiede aufzeigen. Auch in Hinblick auf grenzwertige und auffällige Gesamtpunktwerte bestanden keine signifikanten Unterschiede. Dennoch erreichten die ju-

gendlichen PatientInnen in der Einzelbetrachtung höhere Gesamtproblemwerte als die Stoffwechselgesunden (siehe Abb. 4, S.46). Die einzigen signifikanten Unterschiede ergaben sich in der Betrachtung der Subskalen „emotionale Probleme“ und „Hyperaktivität“. Dabei wiesen Mädchen mit PKU in der Subskala „emotionale Probleme“ signifikant häufiger einen auffälligen Wert verglichen mit gesunden gleichaltrigen Mädchen auf ( $p = 0.041$ ). Jungen und Mädchen mit PKU bewerteten sich signifikant häufiger als grenzwertig oder auffällig in Bezug auf „Hyperaktivität“ ( $p = 0.016$ ). In der geschlechtsgetrennten Betrachtung verzeichneten hierbei die Jungen mit PKU signifikant häufiger einen grenzwertigen Wert als die stoffwechselgesunden AltersgenossInnen ( $p = 0.050$ ).

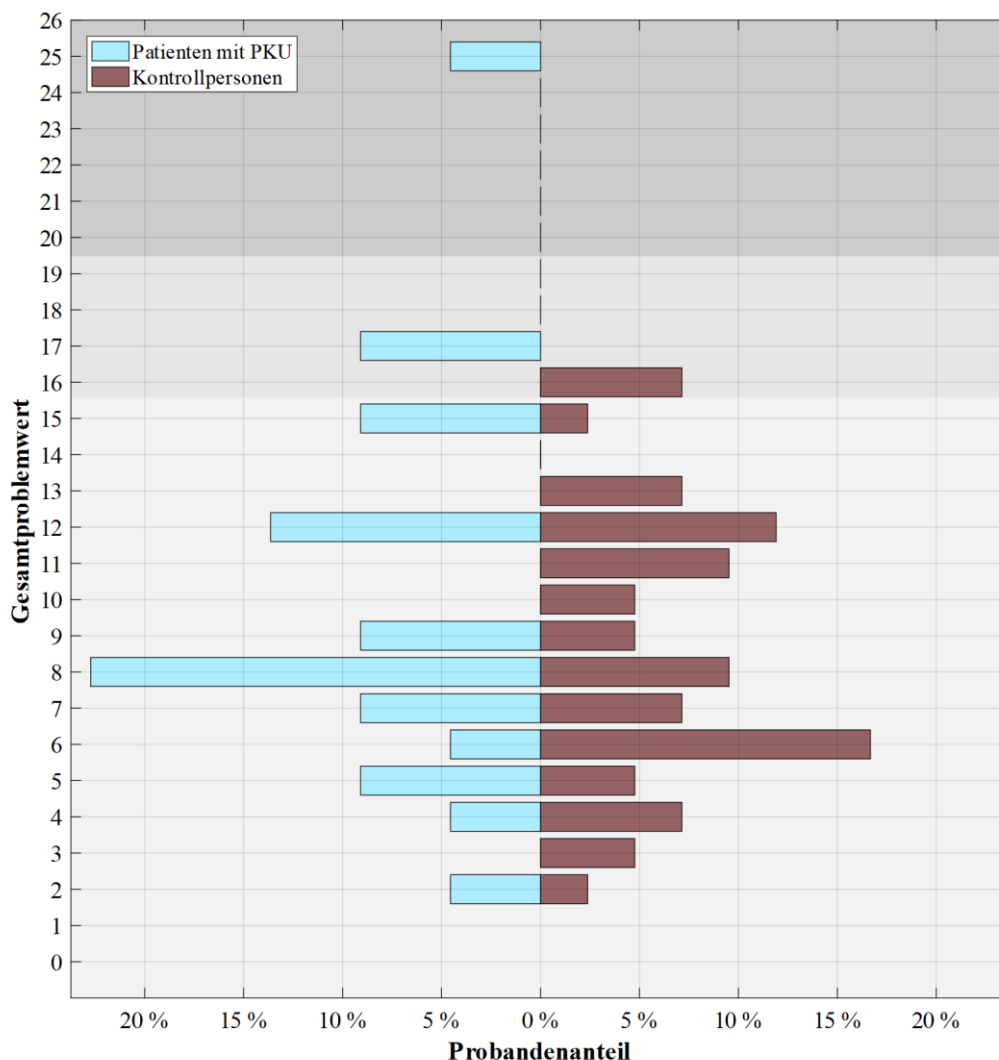


Abb. 4: Vergleich der prozentualen Punkteverteilung im SDQ-Gesamtproblemwert der Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU mit stoffwechselgesunden Kontrollpersonen der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre. Die Grautöne

im Hintergrund spiegeln die Kategorisierung in normal (hellgrau, 0-15), grenzwertig (mittelgrau, 16-19) und auffällig (dunkelgrau, 20-40) wider.

#### Zusammenfassung der SDQ-Ergebnisse der Fremd- und Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU verglichen mit stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

Sowohl die hier untersuchten Kinder und Jugendlichen mit PKU als auch die stoffwechselgesunden Kontrollpersonen zeigten im Median des SDQ-Gesamtproblemwertes durchweg normwertige Ergebnisse und unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

In einzelnen Subskalen ließen sich demgegenüber signifikante Unterschiede zwischen den beiden Populationen feststellen. Dies betraf in der Fremdbeurteilung die Subskala „*prosoziales Verhalten*“, in der sich für die 2- bis 10-jährigen Kinder mit PKU ausschließlich normwertige Punkte im Gegensatz zu den stoffwechselgesunden AltersgenossInnen zeigten und die Jungen mit PKU einen signifikant niedrigeren Medianwert als die stoffwechselgesunden Jungen erzielten. Bei den 11- bis 17-jährigen Jugendlichen konnte in der Bewertung durch die Eltern in der Subskala „*Verhaltensprobleme*“ ein signifikant niedrigerer Medianwert bei den Jungen mit PKU aufgezeigt werden.

Der Vergleich der Selbstbeurteilungen zwischen den Jugendlichen mit PKU und Stoffwechselgesunden ergab bei den Jungen mit PKU signifikant häufiger einen grenzwertigen Wert in der Subskala „*Hyperaktivität*“ als bei den adoleszenten Jungen der Kontrollgruppe. Mädchen mit PKU erreichten nach Eigenangaben signifikant häufiger einen auffälligen Wert in der Subskala „*emotionale Probleme*“. Unabhängig davon waren „*emotionale Probleme*“ sowohl bei den Mädchen mit PKU als auch gesunden Mädchen zwischen 11 und 17 Jahren nach Eigen- sowie Fremdbeurteilung vordergründig.

In Hinblick auf die Kinder im Alter zwischen 2 und 10 Jahren überwogen geschlechterunabhängig bei PatientInnen mit PKU und gesunden AltersgenossInnen „*Verhaltensprobleme*“. Sowohl bei den Jungen mit PKU als auch stoffwechselgesunden Jungen lag dabei der Median dieser Subskala von den Kindern signifikant über dem der 11- bis 17-Jährigen.

Es wurde weiterhin ein Vergleich zwischen der Selbst- und Fremdbewertung beider Populationen gezogen. Die Jugendlichen verzeichneten durch die Eigenangabe einen höheren Median im Gesamtproblemwert als durch die Bewertung der Eltern. Dies traf sowohl für PatientInnen mit PKU als auch für die stoffwechselgesunden Kontrollen zu. Bei den weiblichen Patienten war dieser Unterschied signifikant.

#### 4.2.4 Vergleich der SDQ-Ergebnisse zwischen PatientInnen mit PKU mit und ohne Diät

Die Auswertung erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl unabhängig vom Geschlecht.

##### 4.2.4.1 Fremdbeurteilung durch die Eltern

Die Daten der Fremdbeurteilung aller PatientInnen mit Diät und ohne Diät sind in Tabelle 10 (siehe S.49) dargestellt.

##### PatientInnen mit und ohne Diät im Alter von 2 bis 10 Jahren

Der Median des Gesamtproblemwertes und aller Subskalen für 2- bis 10-jährige PatientInnen beiderlei Geschlechts mit und ohne Diät lag in der Fremdbeurteilung im Normbereich. Die einzige Ausnahme stellte die Subskala „*Verhaltensprobleme*“ dar. Hier lag der Median für die PatientInnen mit einer Diät im grenzwertigen Bereich. Beim Vergleich der PatientInnen mit unterschiedlichem Therapieregime zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder im Gesamtproblemwert noch in den Subskalen.

Allerdings wiesen die Kinder mit Diät höhere Medianwerte im Gesamtproblemwert auf und wurden durch ihre Eltern prozentual häufiger als grenzwertig oder auffällig bewertet als die gleichaltrigen PatientInnen ohne Diät (mit Diät 23.5 % vs. ohne Diät 10 %,  $p = 0.621$ )

##### PatientInnen mit und ohne Diät im Alter von 11 bis 17 Jahren

Bei der Betrachtung der 11- bis 17-jährigen Jugendlichen lag der Median des Gesamtproblemwertes und aller Subskalen im Normbereich unabhängig davon, ob eine Diät durchgeführt wurde oder nicht. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Einzige Ausnahme war hier die Subskala „*Hyperaktivität*“, in der die Jugendlichen ohne Diät einen signifikant höheren Medianwert erzielten ( $p = 0.047$ ).

In dieser Altersgruppe erreichten Jugendliche mit Diät bessere Ergebnisse im Gesamtproblemwert verglichen mit den 11- bis 17-jährigen PatientInnen ohne Diät. Diejenigen mit Diät erzielten einen niedrigeren Median im Gesamtproblemwert. Keiner von ihnen wies zudem einen Gesamtproblemwert außerhalb des Normbereichs im Gegensatz zu den PatientInnen ohne diätetische Therapie auf (mit Diät 0 % vs. ohne Diät 11.1 %,  $p = 0.409$ ).



Tab. 10: SDQ-Fremdbeurteilung von PatientInnen mit PKU mit und ohne Diät

	PKU- PatientInnen mit Diät 2-10 Jahre n=17 (6w, 11m)	PKU- PatientInnen mit Diät 11-17 Jahre n=13 (7w, 6m)	PKU- PatientInnen ohne Diät 2-10 Jahre n=10 (6w, 4m)	PKU- PatientInnen ohne Diät 11-17 Jahre n=9 (4w, 5m)	p1	p2
<b>Gesamtproblemwert</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	10 (7.5; 14)	7 (3.5; 7)	5.5 (4; 10)	8 (4; 10.5)	0.076	0.311
grenzwertig (%)	5.9	0	10	11.1		
auffällig (%)	17.6	0	0	0		
Summe <sup>#</sup> (%)	23.5	0	10	11.1	0.621	0.409
<b>Emotionale Probleme</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	2 (0; 4)	2 (0; 3.5)	0.5 (0; 2)	2 (1; 2.5)	0.375	0.880
grenzwertig (%)	0	15.4	10	0		
auffällig (%)	23.5	7.7	0	11.1		
Summe <sup>#</sup> (%)	23.5	23.1	10	11.1	0.621	0.616
<b>Hyperaktivität</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	4 (3; 5.5)	2 (0.5; 3)	3 (1; 4.3)	5 (1.5; 5)	0.097	<b>0.047*</b>
grenzwertig (%)	5.9	0	10	0		
auffällig (%)	17.6	0	0	11.1		
Summe <sup>#</sup> (%)	23.5	0	10	11.1	0.621	0.409
<b>Verhaltensprobleme</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	3 (2; 4)	1 (0; 2)	1.5 (0; 3.3)	0 (0; 1)	0.237	0.178
grenzwertig (%)	23.5	0	20	0		
auffällig (%)	29.4	7.7	20	0		
Summe <sup>#</sup> (%)	52.9	7.7	40	0	0.695	1.000
<b>Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	1 (0; 2)	1 (0; 2)	1 (0; 2.3)	0 (0; 3.5)	0.895	0.970
grenzwertig (%)	0	7.7	20	11.1		
auffällig (%)	0	7.7	0	22.2		
Summe <sup>#</sup> (%)	0	15.4	20	33.3	0.128	0.609
<b>Prosoziales Verhalten</b>						
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	8 (7; 9)	8 (6; 10)	8 (7; 9.3)	10 (7.5; 10)	0.868	0.314
grenzwertig (%)	0	15.4	0	0		
auffällig (%)	0	0	0	0		
Summe <sup>#</sup> (%)	0	15.4	0	0	n. b.	0.494

\* signifikanter Unterschied

p Median: Mann-Whitney-U-Test, kategoriale Variablen (%): Fisher-Test

p1 PKU-PatientInnen mit Diät vs. ohne Diät 2-10 Jahre, p2 PKU-PatientInnen mit Diät vs. ohne Diät 11-17 Jahre

# grenzwertig + auffällig, n. b.: nicht berechenbar

Cut-off-Werte der SDQ-Fremdbeurteilung:

Gesamtproblemwert:	normal 0-13	grenzwertig 14-16	auffällig 17-40
Emotionale Probleme:	normal 0-3	grenzwertig 4	auffällig 5-10
Hyperaktivität:	normal 0-5	grenzwertig 6	auffällig 7-10
Verhaltensprobleme:	normal 0-2	grenzwertig 3	auffällig 4-10
Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen:	normal 0-2	grenzwertig 3	auffällig 4-10
Prosoziales Verhalten:	normal 6-10	grenzwertig 5	auffällig 0-4

#### 4.2.4.2 Selbstbeurteilung der PatientInnen mit PKU

Die Daten der Selbstbeurteilung von 11- bis 17-jährigen PatientInnen mit Diät und PatientInnen ohne Diät sind in Tabelle 11 (siehe S.51) aufgeführt.

Der Median des Gesamtproblemwertes lag für alle PatientInnen im Normbereich. Beim Vergleich der Selbstbeurteilungen zeigten sich im Median des Gesamtproblemwertes keine statistisch signifikanten Unterschiede. Analog zu den Ergebnissen der Fremdbeurteilung 11- bis 17-Jähriger, erreichten PatientInnen ohne Diät einen höheren Medianwert und häufiger einen grenzwertigen oder auffälligen Gesamtproblemwert als die PatientInnen mit einer diätetischen Therapie (mit Diät 7.7 % vs. ohne Diät 22.2 %,  $p = 0.544$ ).

Bezüglich der Subskalen lagen die Werte des Medians ebenso innerhalb des Normbereiches. Der einzige signifikante Unterschied zeigte sich im „*prosozialen Verhalten*“. Jugendliche PatientInnen ohne Diät erreichten hier einen signifikant höheren Medianwert ( $p = 0.045$ ).

Tab. 11: SDQ-Selbstbeurteilung von PatientInnen mit PKU mit und ohne Diät

	PKU-PatientInnen mit Diät 11-17 Jahre n=13 (7w, 6m)	PKU-PatientInnen ohne Diät 11-17 Jahre n=9 (4w, 5m)	p
<b>Gesamtproblemwert</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	8 (5.5; 12)	9 (7.5; 16)	0.251
grenzwertig (%)	0	22.2	
auffällig (%)	7.7	0	
Summe <sup>#</sup> (%)	7.7	22.2	0.544
<b>Emotionale Probleme</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	3 (1; 4)	2 (1; 4.5)	0.881
grenzwertig (%)	0	0	
auffällig (%)	15.4	11.1	
Summe <sup>#</sup> (%)	15.4	11.1	1.000
<b>Hyperaktivität</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	2 (1; 4)	4 (3; 6)	0.057
grenzwertig (%)	7.7	44.4	
auffällig (%)	7.7	0	
Summe <sup>#</sup> (%)	15.4	44.4	0.178
<b>Verhaltensprobleme</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	1 (0; 3)	1 (0; 3)	0.728
grenzwertig (%)	0	11.1	
auffällig (%)	15.4	11.1	
Summe <sup>#</sup> (%)	15.4	22.2	1.000
<b>Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	2 (1; 3)	2 (1; 3.5)	0.599
grenzwertig (%)	0	22.2	
auffällig (%)	0	0	
Summe <sup>#</sup> (%)	0	22.2	0.156
<b>Prosoziales Verhalten</b>			
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	8 (5.5; 9)	9 (8; 9.5)	<b>0.045*</b>
grenzwertig (%)	7.7	0	
auffällig (%)	15.4	0	
Summe <sup>#</sup> (%)	23.1	0	0.240

\* signifikanter Unterschied

p Median: Mann-Whitney-U-Test, kategoriale Variablen (%): Fisher-Test (PKU-PatientInnen mit Diät vs. ohne Diät)

# grenzwertig + auffällig

n. b.: nicht berechenbar

Cut-off-Werte der SDQ-Selbstbeurteilung:

Gesamtproblemwert:	normal 0-15	grenzwertig 16-19	auffällig 20-40
Emotionale Probleme:	normal 0-5	grenzwertig 6	auffällig 7-10
Hyperaktivität:	normal 0-5	grenzwertig 6	auffällig 7-10
Verhaltensprobleme:	normal 0-3	grenzwertig 4	auffällig 5-10
Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen:	normal 0-3	grenzwertig 4-5	auffällig 6-10
Prosoziales Verhalten:	normal 6-10	grenzwertig 5	auffällig 0-4

### 4.3 Zusammenhang zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert und der metabolischen Einstellung

Insgesamt konnte in der vorliegenden Studie kein Einfluss der metabolischen Einstellung, weder zum Untersuchungszeitpunkt noch im Langzeitverlauf, auf die Ergebnisse des SDQ-Gesamtproblemwertes von Kindern und Jugendlichen mit PKU festgestellt werden.

Es bestanden keine Korrelationen zwischen der Phe-Konzentration zum Untersuchungszeitpunkt sowie der mittleren Blut-Phe-Konzentration 1 Jahr vor Studieneinschluss und dem SDQ-Gesamtproblemwert (siehe Tab. 12, S.52).

Tab. 12: Korrelation zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert und der metabolischen Einstellung bei PatientInnen mit PKU

	Gesamtproblemwert	Phe-Konzentration zum Untersuchungszeitpunkt ( $\mu\text{mol/l}$ )	r1	p1	Mittlere Phe-Konzentration im Jahr vor Rekrutierung ( $\mu\text{mol/l}$ )	r2	p2
<b>Fremdbeurteilung 2-10 Jahre</b>							
Anzahl (n)	27	27			27		
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	9 (5; 12)	185.5 (99.5; 249.4)	0.189	0.345	211.2 (163.7; 242.4)	0.094	0.641
<b>Fremdbeurteilung 11-17 Jahre</b>							
Anzahl (n)	22	22			22		
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	7 (3.8; 9)	322.5 (210.8; 558)	-0.022	0.924	358 (225.9; 622.7)	-0.090	0.689
<b>Selbstbeurteilung 11-17 Jahre</b>							
Anzahl (n)	22	22			22		
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	8 (6.8; 12.8)	322.5 (210.8; 558)	-0.030	0.896	358 (225.9; 622.7)	-0.073	0.747

r Korrelation nach Spearman

|r| = 0.1 schwacher Effekt

|r| = 0.3 mittlerer Effekt

|r| = 0.5 starker Effekt

p Signifikanz (2-seitig)

1: Korrelation und Signifikanz zwischen Gesamtproblemwert und Phe-Konzentration zum Untersuchungszeitpunkt

2: Korrelation und Signifikanz zwischen Gesamtproblemwert und mittlere Phe-Konzentration im Jahr vor Rekrutierung

#### 4.4 Zusammenhang zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert und dem sozioökonomischen Status

In Tabelle 13 (siehe S.53) ist die Korrelationsanalyse zwischen dem Winkler-Index und dem SDQ-Gesamtproblemwert von PatientInnen mit PKU und Stoffwechselgesunden aufgeführt. Sowohl bei Kindern mit PKU als auch bei Stoffwechselgesunden im Alter von 2 bis 10 Jahren zeigte sich in der Fremdbeurteilung eine negative Korrelation zwischen dem Winkler-Index und Gesamtproblemwert. Ein niedriger sozioökonomischer Status dieser Kinder korrelierte demzufolge mit einem hohen Gesamtproblemwert. Dabei handelte es sich um eine mittlere Effektstärke [Cohen 1988]. In der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre konnte kein Zusammenhang zwischen dem Winkler-Index und dem Gesamtproblemwert im SDQ gezeigt werden.

Tab. 13: Korrelation zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert und Winkler-Index bei PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

	PKU-PatientInnen				Kontrollen			
	Gesamtproblemwert	Winkler-Index	r	p	Gesamtproblemwert	Winkler-Index	r	p
<b>Fremdbeurteilung 2-10 Jahre</b>								
Anzahl (n)	27	27			52	51		
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	9 (5; 12)	11 (9; 16)	-0.466	<b>0.014<sup>1</sup></b>	10 (6; 14)	14 (11; 17)	-0.333	<b>0.017<sup>1</sup></b>
<b>Fremdbeurteilung 11-17 Jahre</b>								
Anzahl (n)	22	22			36	35		
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	7 (3.8; 9)	13.5 (12; 14.6)	0.356	0.104	6 (3.3; 12)	13 (12; 16)	-0.286	0.096
<b>Selbstbeurteilung 11-17 Jahre</b>								
Anzahl (n)	22	22			42	35		
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	8 (6.8; 12.8)	13.5 (12; 14.6)	0.338	0.124	8 (6; 12)	13.5 (12; 16)	-0.254	0.142

r Korrelation nach Spearman

|r| = 0.1 schwacher Effekt

|r| = 0.3 mittlerer Effekt

|r| = 0.5 starker Effekt

p Signifikanz (2-seitig)

1: Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant

#### 4.5 Ergebnisse des SDQ-Impact-Scores

Der Median des Impact-Scores lag für alle PatientInnen mit PKU und alle stoffwechselgesunden Kontrollpersonen sowohl in der Selbst- als auch Fremdbeurteilung in beiden Altersgruppen im Normbereich (siehe Tab. 14, S.54). Es ergaben sich hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den PatientInnen und Stoffwechselgesunden.

Tab. 14: Vergleich der SDQ-Impact-Scores von PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

	PKU-PatientInnen	Kontrollen	p
<b>Fremdbeurteilung 2-10 Jahre</b>			
Anzahl (n)	27	52	
Median Impact-Score (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0.814
<b>Fremdbeurteilung 11-17 Jahre</b>			
Anzahl (n)	21	35	
Median Impact-Score (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0.671
<b>Selbstbeurteilung 11-17 Jahre</b>			
Anzahl (n)	22	42	
Median Impact-Score (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0.118

p Mann-Whitney-U-Test (PKU-PatientInnen vs. Kontrollen)

Cut-off-Werte Impact-Score: normal 0, grenzwertig 1, auffällig 2-10

In Tabelle 15 (siehe S.55) ist die Korrelationsanalyse zwischen dem Gesamtproblemwert und Impact-Score des SDQ dargestellt.

Der Impact-Score und Gesamtproblemwert korrelierten für alle PatientInnengruppen positiv. Je höher der Gesamtproblemwert, desto höher war auch der Impact-Score. Bei der Fremdbeurteilung der 2- bis 10-jährigen Kinder mit PKU handelte es sich um einen mittleren, bei den 11- bis 17-Jährigen in der Fremd- und Selbstbeurteilung um einen starken Effekt [Cohen 1988]. Analog zu den PatientInnen ergab sich bei den stoffwechselgesunden Kindern und Jugendlichen in Hinblick auf die Fremdbeurteilungen beider Altersgruppen eine positive Korrelation. Im Gegensatz dazu ließ sich dieser Zusammenhang in der Selbstbeurteilung Stoffwechselgesunder nicht nachweisen.

Tab. 15: Korrelation zwischen dem SDQ-Gesamtproblemwert und SDQ-Impact-Score bei PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

	PKU-PatientInnen				Kontrollen			
	Gesamtproblemwert	Impact-Score	r	p	Gesamtproblemwert	Impact-Score	r	p
<b>Fremdbeurteilung 2-10 Jahre</b>								
Anzahl (n)	27	27			52	52		
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	9 (5; 12)	0 (0; 0)	0.423	<b>0.028<sup>2</sup></b>	10 (6; 14)	0 (0; 0)	0.437	<b>0.001<sup>1</sup></b>
<b>Fremdbeurteilung 11-17 Jahre</b>								
Anzahl (n)	22	21			36	35		
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	7 (3.8; 9)	0 (0; 0)	0.543	<b>0.011<sup>2</sup></b>	6 (3.3; 12)	0 (0; 1)	0.562	<b>&lt; 0.001<sup>1</sup></b>
<b>Selbstbeurteilung 11-17 Jahre</b>								
Anzahl (n)	22	22			42	42		
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	8 (6.8; 12.8)	0 (0; 1)	0.595	<b>0.003<sup>1</sup></b>	8 (6; 12)	0 (0; 0)	0.266	0.088

r Korrelation nach Spearman

|r| = 0.1 schwacher Effekt

|r| = 0.3 mittlerer Effekt

|r| = 0.5 starker Effekt

p Signifikanz (2-seitig)

1: Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant

2: Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant

In Hinblick auf die Korrelationsanalyse der Subskalen und dem Impact-Score ergab sich nur für „*emotionale Probleme*“ eine Auffälligkeit (siehe Tab. 16, S.56).

Es zeigte sich, dass „*emotionale Probleme*“ der 11- bis 17-jährigen Mädchen mit PKU sowohl in der Fremd- als auch Selbstbeurteilung mit dem Impact-Score positiv korrelierten. Gleiches Ergebnis spiegelte sich bei den stoffwechselgesunden Altersgenossinnen der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre in der Fremdbewertung wider. Die jeweiligen Korrelationskoeffizienten entsprachen einem starken Effekt [Cohen 1988].

Tab. 16: Korrelation zwischen der SDQ-Subskala „*emotionale Probleme*“ und dem SDQ-Impact-Score bei PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen

	Fremdbeurteilung 2-10 Jahre		Fremdbeurteilung 11-17 Jahre		Selbstbeurteilung 11-17 Jahre	
	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen
<b>PatientInnen mit PKU</b>						
Anzahl (n)	12	15	11	11	11	11
Emotionale Probleme r (p)	0.556 (0.060)	-0.235 (0.395)	<b>0.678</b> <b>(0.022<sup>2</sup>)</b>	0.419 (0.119)	<b>0.850</b> <b>(0.001<sup>1</sup>)</b>	0.534 (0.091)
<b>Kontrollen</b>						
Anzahl (n)	20	32	20	16	23	19
Emotionale Probleme r (p)	0.297 (0.204)	<b>0.383</b> <b>(0.031<sup>2</sup>)</b>	<b>0.720</b> <b>(&lt; 0.001<sup>1</sup>)</b>	0.344 (0.210)	0.033 (0.881)	0.389 (0.100)

r Korrelation nach Spearman

|r| = 0.1 schwacher Effekt

|r| = 0.3 mittlerer Effekt

|r| = 0.5 starker Effekt

p Signifikanz (2-seitig)

1: Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant

2: Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant



## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Verhaltensaspekte von Kindern und Jugendlichen mit PKU mit Hilfe des SDQ untersucht. Hierzu erfolgte die Einschätzung von Verhaltensauffälligkeiten und -stärken von 49 PatientInnen mittels einer Fremdbeurteilung durch die Eltern sowie zusätzlich bei den 11- bis 17-Jährigen in einer Selbstbeurteilung. Die Ergebnisse wurden mit denen stoffwechselgesunder AltersgenossInnen verglichen. Erfreulicherweise erzielten Kinder und Jugendliche mit PKU gute Ergebnisse im SDQ. Sowohl in der Fremd- als auch Selbstbewertung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen PatientInnen mit PKU und Kontrollpersonen in Bezug auf den SDQ-Gesamtproblemwert verzeichnet werden. Auffälligkeiten innerhalb sowie Unterschiede zwischen den PatientInnen und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen zeigten sich jedoch in einzelnen Subskalen des SDQ. Der Vergleich innerhalb der Populationen ergab sowohl bei den Jungen mit PKU als auch bei stoffwechselgesunden Jungen im Alter von 2 bis 10 Jahren signifikant häufiger „*Verhaltensprobleme*“ verglichen mit den 11- bis 17-Jährigen. Dem gegenüber erreichten die 2- bis 10-jährigen PatientInnen mit PKU in der Fremdbeurteilung im Gegensatz zu den stoffwechselgesunden Kindern ausschließlich normale Ergebnisse im „*prosozialen Verhalten*“. In der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre bewerteten sich Mädchen mit PKU hinsichtlich „*emotionaler Probleme*“ stärker beeinträchtigt als stoffwechselgesunde Altersgenossinnen. Mädchen und Jungen mit PKU zwischen 11 und 17 Jahren berichteten weiterhin signifikant häufiger über „*Hyperaktivität*“ als die stoffwechselgesunden Jugendlichen. Eine durchweg positive Korrelation zwischen dem Gesamtproblemwert und dem Impact-Score macht deutlich, dass die durch den SDQ ermittelten Verhaltensauffälligkeiten Auswirkungen auf den Alltag von betroffenen Kindern mit PKU haben. Das Therapieregime und die metabolische Einstellung hatten in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des SDQ-Gesamtproblemwertes. Eine zu erwartende negative Korrelation zwischen dem sozioökonomischen Status und dem SDQ-Gesamtproblemwert ergab sich lediglich den Kindern der Altersgruppe 2 bis 10 Jahre unabhängig von der Diagnose PKU.

Eine chronische Krankheit geht prinzipiell mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer psychischen Beeinträchtigung einher [Härter et al. 2007]. Kinder und Jugendliche mit chronischen Erkrankungen leiden im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen häufiger unter Depressionen, Angststörungen, Aufmerksamkeitsproblemen, einem verminderten Selbstwertgefühl, emotionalen Problemen oder Verhaltensauffälligkeiten [Hysing et al. 2009; Oeseburg et al.

2010; Pinquart und Shen 2011a; Pinquart und Shen 2011b; Pinquart und Shen 2011c; Pinquart 2013]. Auch bei PatientInnen mit PKU ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten psychischer Auffälligkeiten erhöht. Insbesondere gibt es Hinweise auf die Entwicklung von Angst, Depression, sozialer Isolation, Hyperaktivität, Aggressivität, Impulsivität, Aufmerksamkeitsstörungen und einem verminderten Selbstwertgefühl [Smith et al. 1988; Weglage et al. 1992; Hendrikx et al. 1994; Schmidt et al. 1994; Burgard et al. 1994; Pietz et al. 1997; Weglage et al. 2000; Jusiene und Kucinskas 2004; Gassió et al. 2005a; Wu et al. 2011; ten Hoedt et al. 2011a; Cappelletti et al. 2013]. Die PatientInnen sind verschiedenen Belastungen ausgesetzt, die psychische Störungen fördern können. So bedürfen PatientInnen mit PKU für eine optimale psychomotorische Entwicklung einer lebensbegleitenden, restriktiven Phe-armen Diät beginnend unmittelbar nach Diagnosestellung innerhalb der ersten Lebenswochen [Scriver et al. 1998]. Die anspruchsvolle Therapie verlangt von den Betroffenen und deren Familien umfassende Kenntnisse von Lebensmitteln und deren Zusammensetzung, Disziplin in der Umsetzung der Diät, Geduld und Zeit bei der Zubereitung von Mahlzeiten, intensive Schulungen und regelmäßige Ambulanzbesuche sowie Laborkontrollen [Scriver et al. 1998; MacDonald 2000; Bilginsoy et al. 2005; MacDonald et al. 2010].

In der vorliegenden Studie konnte unter Verwendung des Screening-Instruments SDQ bei früh und kontinuierlich behandelten Kindern mit PKU der Altersgruppe 2 bis 17 Jahre keine erhöhte Rate an Verhaltensauffälligkeiten festgestellt werden. Selbst Kinder mit klassischer PKU, der schwerwiegendsten Form der Erkrankung mit der Notwendigkeit einer besonders intensiven, diätetischen Therapie, zeigten keine schlechteren Ergebnisse im SDQ, weder in der Eigen- noch in der Fremdbeurteilung. Der starke Zuwachs an Wissen über die PKU in den vergangenen Jahren, die Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten und die Weiterentwicklung proteinarmer Speziallebensmittel haben nicht nur den Langzeitverlauf bei dieser Erkrankung erheblich verbessert, sondern erleichtern auch die Umsetzung der Therapie für PatientInnen und TherapeutInnen [MacDonald et al. 2003; Rohde et al. 2012; Zimmermann et al. 2012; van Calcar und Ney 2012; Ziesch et al. 2012; Thiele et al. 2013]. Es resultiert eine positive Wirkung auf die Lebensqualität der PatientInnen, was zahlreiche jüngere Studien bestätigen. Mehrheitlich schätzen PatientInnen mit PKU ihre Lebensqualität als gut ein [Landolt et al. 2002; Bosch et al. 2007; Simon et al. 2008; Mütze et al. 2011; Ziesch et al. 2012; Mütze et al. 2016].

### 5.1 Auffälligkeiten in den SDQ-Subskalen

Bei genauer Analyse der Subskalen konnten Auffälligkeiten und Stärken bei den PatientInnen sowie Unterschiede zu den gesunden AltersgenossInnen festgestellt werden.

Bei den 2- bis 10-jährigen Jungen, aber auch Mädchen mit PKU berichteten Eltern am häufigsten von „*Verhaltensproblemen*“. Der Anteil an PatientInnen dieser Altersgruppe mit einem grenzwertigen oder auffälligen Wert in der Subskala „*Verhaltensprobleme*“ war mit knapp 50 % verglichen mit den Daten der KiGGS-Studie des Robert-Koch-Instituts hoch (Altersgruppe 3-6 Jahre: 35 %, Altersgruppe 7-10 Jahre: 29.9 %) [Hölling et al. 2007]. Dieses Resultat der PatientInnen steht jedoch im Einklang mit den Ergebnissen der stoffwechselgesunden Kinder der Kontrollkohorte, welche Teilnehmer der LIFE Child Studie waren. Auch hier wurden über 50 % von den 2- bis 10-Jährigen als grenzwertig oder auffällig von ihren Eltern eingestuft. In einer weiteren Arbeit der LIFE Child Studie mit SDQ-Daten von 527 Kindern zwischen 2 und 6 Jahren waren es dem gegenüber 19 % mit einem grenzwertigen oder auffälligen Wert in der Subskala „*Verhaltensprobleme*“ [Poulain et al. 2018]. Hier wurden jedoch die Cut-off-Werte der deutschen Normstichprobe verwendet, wobei sich die Bewertung der Subskala „*Verhaltensprobleme*“ um einen Punkt niedriger von der britischen Normierungsstichprobe unterscheidet [Woerner et al. 2002]. Unter Anwendung der deutschen Normdaten zeigten schließlich 25.9 % der PatientInnen mit PKU und 28.8 % der gematchten Stoffwechselgesunden einen grenzwertigen oder auffälligen Wert. Somit lag der Anteil an PatientInnen der Altersgruppe 2 bis 10 Jahre mit einem grenzwertigen oder auffälligen Wert in der Subskala „*Verhaltensprobleme*“ sowohl über dem der Kinder der KiGGS-Studie als auch über dem der Kinder der LIFE Child Studie. Da sich die Ergebnisse der PatientInnen jedoch nicht signifikant von denen der in der vorliegenden Studie gematchten Kontrollen unterscheiden, sind die „*Verhaltensprobleme*“ nicht als PKU-spezifisch zu werten.

Ein prinzipiell höherer Anteil von Jungen gegenüber Mädchen hinsichtlich Verhaltensproblemen wurde in zahlreichen Studien verschiedener Länder über alle Altersgruppen belegt [Rønning et al. 2004; van Roy et al. 2006; Hölling et al. 2007; Matsuishi et al. 2008; Elberling et al. 2010]. In der vorliegenden Studie verzeichneten dabei die 2- bis 10-jährigen stoffwechselgesunden Jungen und die Jungen mit PKU signifikant häufiger „*Verhaltensprobleme*“ und einen signifikant höheren Medianwert in der Subskala verglichen mit den 11- bis 17-jährigen Jungen. Auch in der KiGGS-Studie zeigte sich, dass der Anteil an Kindern mit Verhaltensproblemen, gemessen mit dem SDQ, im frühen Kindesalter höher ist als im Jugendalter. Allerdings ist der

Effekt bei weitem nicht so ausgeprägt wie in der hier vorgestellten Studie [Hölling et al. 2007]. Die erfragten Items der Subskala „*Verhaltensprobleme*“ („hat oft Wutanfälle“, „im Allgemeinen folgsam“, „streitet sich oft“, „lügt oder mogelt häufig/verhält sich widerwillig“, „stiehlt/ist boshaft“) können in einem gewissen Umfang der altersentsprechenden Entwicklung zugeschrieben werden. Die verhaltensauffälligen PatientInnen mit PKU waren hier überwiegend im Vorschulalter. Es ist das Alter, in dem die Kinder das eigene „Ich“ entdecken, ihre Einflüsse erkunden, nach Unabhängigkeit streben und Grenzen austesten [Largo 1999]. Weiterhin ist zu bedenken, dass aufgrund der zahlreichen Verbote proteinreicher Lebensmittel im Rahmen der diätetischen Therapie oftmals das Verhalten der Kinder mit PKU von den Eltern anders bewertet wird als von Eltern stoffwechselgesunder Kinder. Beispielsweise kann harmloses Naschen bei den PatientInnen als Stehlen interpretiert werden.

Dem Gegenüber erwies sich das „*prosoziale Verhalten*“ als eine Stärke der 2- bis 10-jährigen PatientInnen. Hier zeigten sich durchweg normale Ergebnisse im Gegensatz zu den stoffwechselgesunden Kindern. Das steht in Einklang mit älteren deutschen Studienergebnissen über die Persönlichkeit von 58 früh und strikt behandelten PatientInnen mit klassischer PKU im Alter von 10 Jahren. Sowohl Mädchen als auch Jungen berichteten über signifikant weniger maskuline Eigenschaften im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen [Weglage et al. 1994]. Eigenschaften wie Feinfühligkeit oder Empathie sind möglicherweise Folgen eines früh geschulten Sozialverhaltens der PatientInnen, welche aus der kontinuierlichen Betreuung mit regelmäßigen Kontakten zu ärztlichem Fachpersonal und einem frühzeitigen Verständnis für Andere aufgrund eigener Erfahrungen resultieren. In der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre spiegelte sich das ausschließlich sehr gute „*prosoziale Verhalten*“ interessanterweise nicht mehr wider. Sowohl jugendliche Mädchen als auch Jungen mit PKU erreichten grenzwertige Werte im „*prosozialen Verhalten*“ und das prozentual häufiger als die gesunden Kontrollpersonen. Die auf den ersten Blick erscheinende Diskrepanz zwischen der geschilderten, frühen Eigenverantwortung und später mangelnden Sozialkompetenz lässt sich möglicherweise auf den restriktiven, überprotektiven Erziehungsstil der Eltern zurückführen, folgend aus der Sorge um die Entwicklung im Rahmen der Grunderkrankung [Weglage et al. 1992; Pietz et al. 1997; Jusiene und Kucinskas 2004]. Ein intensives Miteinander kann im frühen Kindesalter ein Gefühl von Sicherheit geben während es im Jugend- und jungem Erwachsenenalter eine verminderte Familienzufriedenheit, Schwierigkeiten bei der Stressbewältigung, eine passive Lebenshaltung oder ein Widersetzen hervorrufen kann [Largo 1999; Vegni et al. 2010; Segrin et al. 2012].

Sowohl bei den Mädchen mit PKU als auch stoffwechselgesunden Mädchen der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre traten laut der Eltern- und Selbstbeurteilung am häufigsten „*emotionale Probleme*“ auf, wohingegen keiner der Jungen mit PKU Probleme in diesem Bereich verzeichnete. Zahlreiche Studien belegen ein prinzipiell höheres Risiko von Mädchen für die Entwicklung emotionaler Probleme im Vergleich zu Jungen [Bongers et al. 2003; Rønning et al. 2004; van Roy et al. 2006; Rose und Rudolph 2006; Matsuishi et al. 2008; Reinholdt-Dunne et al. 2011]. Auch stimmen die Ergebnisse mit bisherigen Arbeiten dahingehend überein, dass ältere Mädchen häufiger emotionale Probleme aufzeigen als die jüngeren Mädchen [Bongers et al. 2003; van Roy et al. 2006; Hölling et al. 2007; Herrmann et al. 2017]. Als Ursache werden Sozialisierungseffekte durch Gleichaltrige diskutiert, welche je nach Geschlecht und Entwicklungsstufe variieren [Compas et al. 1993; Copeland und Hess 1995; Rose und Rudolph 2006]. Jungen und Mädchen zeichnen sich durch unterschiedliche Verhaltensweisen, Stresserleben und Bewältigungsstrategien im Umgang mit Gleichaltrigen aus. Mädchen zeigen ein kooperatives, prosoziales Verhalten, Empathie und neigen zur Mitteilung eigener Gefühle. Ihre sozial-orientierten Ziele und Verhaltensweisen können Sorgen hinsichtlich sozialer Anerkennung, Einsamkeit oder dem Wohlergehen eines Freundes begünstigen [Rose und Rudolph 2006]. Zudem nehmen junge Frauen insbesondere während der Pubertät mehr Stress als Jungen wahr [Compas et al. 1993; Rudolph und Hammen 1999; Lohaus et al. 2004; Washburn-Ormachea et al. 2004]. Die Öffnungsbereitschaft der Mädchen durch das ausführliche Diskutieren von Probleme sowie die Suche nach sozialer Unterstützung als typische Reaktionen auf Stresssituationen können zur Festigung oder Zunahme emotionaler Probleme beitragen [Rose 2002; Rose et al. 2007; Schmitz et al. 2012]. Neben den psychosozialen Aspekten können ebenso biologische Vorgänge beispielsweise durch Hormone wie Oxytocin oder die Sexualhormone geschlechtsspezifische Stressreaktionen steuern [Taylor et al. 2000].

Somit scheinen die angegebenen „*emotionalen Probleme*“ der 11- bis 17-jährigen Mädchen mit PKU auf den ersten Blick nicht überraschend zu sein. Interessanterweise beurteilte sich jedoch über ein Viertel von ihnen in der späten puberalen Phase selbst als „auffällig“ und unterschieden sich damit signifikant von den stoffwechselgesunden Altersgenossinnen.

Nach den aktuellen europäischen Richtlinien wird empfohlen, ab dem 12. Lebensjahr eine systematische, altersbezogene Sexualerziehung mit Beratung und Aufklärung über die maternale PKU und einhergehenden Risiken vorzunehmen [van Wegberg et al. 2017]. Die regelmäßigen und intensiven Schulungen fördern bei den Mädchen mit PKU das Bewusstwerden über die Ernsthaftigkeit und Notwendigkeit einer Auseinandersetzung mit dem Thema des maternalen

PKU-Syndroms. Hier unterscheiden sich die Behandlungsstrategien erstmalig zwischen den Jungen und Mädchen mit PKU.

Im Hinblick auf die im Jugendalter nach Abschluss der Ausreifung des zentralen Nervensystems im Allgemeinen tolerierten höheren Phe-Konzentrationen können alle PatientInnen in diesem Alter oftmals die Diätvorschriften lockern [Bremer et al. 1997]. Bei den Mädchen mit PKU gestaltet sich dieser Vorgang jedoch als problematisch. Bei Kinderwunsch müssen die jungen Frauen bereits präkonzeptionell die frühkindliche strenge Diät wieder einhalten, da hohe Phe-Werte im Plasma/TB fetotoxisch sind und zu einer schwersten Embryofetopathie führen, die einer schweren Alkoholembryopathie gleicht [Lenke und Levy 1980]. Um das eigene Kind während der Schwangerschaft nicht zu gefährden, werden bei jungen Frauen mit Kinderwunsch Phe-Werte angestrebt, die noch unter dem therapeutischen Zielbereich von Jugendlichen liegen [Koch et al. 2003; van Wegberg et al. 2017]. Doch gerade im Jugendalter fällt es vielen von ihnen schwer, die Diät entsprechend der Empfehlungen einzuhalten [Weglage et al. 1992; Walter et al. 2002; Bilginsoy et al. 2005; VanZutphen et al. 2007; MacDonald et al. 2010; Alaei et al. 2011]. Somit entsteht in der ohnehin schon schwierigen Entwicklungsphase ein Konflikt zwischen der Einhaltung oder potentiell sogar Verschärfung der Diätvorschriften und der Entwicklung von Individualität und Freiheit, gepaart mit Angst vor dem maternalen PKU-Syndrom und der einhergehenden Verantwortung und einem diesbezüglichen eigenen Versagen [Waisbren et al. 1991; Waisbren et al. 1997; Ford et al. 2018].

Die Relevanz der angegebenen „*emotionalen Probleme*“ in Hinblick auf sich daraus ergebenden alltagsrelevanten Auswirkungen auf die Betroffenen bestätigt der SDQ-Impact-Score. Zwischen der Subskala „*emotionale Probleme*“ und dem Impact-Score konnte sowohl bei Mädchen mit PKU als auch bei den gesunden Altersgenossinnen im Alter von 11 bis 17 Jahren eine positive Korrelation mit einer starken Effektstärke festgestellt werden. Bei Mädchen scheinen emotionale Probleme generell von Bedeutung zu sein, welche durch die PKU verschärft werden können. Es ist daher wichtig, spezielle Betreuungsprogramme für Mädchen mit PKU zur Unterstützung im Umgang mit der Erkrankung und dem Thema der maternalen PKU zu etablieren. Es hat sich gezeigt, dass sich durch organisierte Veranstaltungen wie Sommer-Camps oder Gruppen-Schulungen das Wissen der jungen Frauen über die PKU und das maternale PKU-Syndrom erhöht [Shiloh et al. 1990; Waisbren et al. 1997; Singh et al. 2000]. Dies sind erste positive Ansätze zur Optimierung der Auseinandersetzung mit diesem wichtigen Thema. Das verminderte Gefühl von Isolation und die erhöhte Registrierung von sozialer Unterstützung im Rahmen der Teilnahme an einem einwöchigen Camp blieben jedoch langfristig nicht erhalten



[Singh et al. 2000]. Die Einstellung zur Behandlung und die Wahrnehmung über die eigenen Fähigkeiten zur Bewältigung der PKU veränderten sich nicht wesentlich [Waisbren et al. 1997]. Entscheidend ist folglich eine kontinuierliche Betreuung der jungen Frauen. Hierbei sollte, neben der Prävention des maternalen PKU-Syndroms, das psychische Wohlergehen der Patientinnen im Fokus stehen.

In der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre bewerteten sich weiterhin Mädchen und Jungen mit PKU signifikant häufiger als „hyperaktiv“. Studien belegen einen prinzipiellen Zusammenhang zwischen der PKU und externalisierenden Verhaltensauffälligkeiten, darunter auch Hyperaktivität [Smith et al. 1988; Hendrikx et al. 1994; Anjema et al. 2011; Wu et al. 2011]. Hier korrelierte das externalisierende Problemverhalten mit der Höhe der Plasma-Phe-Werte [Smith et al. 1988; Wu et al. 2011; Jahja et al. 2013]. Zwar wiesen alle PatientInnen in der vorliegenden Studie eine gute metabolische Einstellung auf, die Phe-Konzentrationen von PatientInnen mit PKU liegen dennoch um den Faktor 5 bis 8 über denen gesunder Kinder und Jugendlicher. Hierin besteht eine mögliche Erklärung für die höhere Rate an „Hyperaktivität“ nach Eigenangaben der Jugendlichen mit PKU.

## 5.2 Vergleich zwischen der Fremd- und Selbstbeurteilung bei Jugendlichen

Beim Vergleich der Fremd- und Selbstbeurteilungen von 11- bis 17-Jährigen zeigten sich die Jugendlichen selbst kritischer als deren Eltern. Der Median des Gesamtproblemwertes war in der Selbstbewertung der Jugendlichen unabhängig vom Vorliegen einer PKU höher als in der Bewertung durch die Eltern. Bei den weiblichen Patienten war der Unterschied sogar signifikant. Es scheint, dass Eltern die Probleme ihrer Kinder zum Teil anders oder nicht wahrnehmen. Dabei ist zu bedenken, dass die Eltern bei ihren Angaben nur einen Teilaspekt vom Alltag ihrer Kinder berücksichtigen können. Das Auftreten in Situationen beispielsweise gegenüber Lehrkräften, engen Bezugspersonen oder Fremden kann von den Eltern nur eingeschränkt beurteilt werden. Doch insbesondere der Schulalltag oder der Umgang mit Gleichaltrigen können das psychische Wohlbefinden und damit Verhalten der Kinder beeinflussen [Monroe et al. 1999; Pellegrini und Long 2002; La Greca und Harrison 2005; Rose und Rudolph 2006; Graham und Bellmore 2007; Schulte-Körne 2016]. Zudem werden durch die Selbstbewertungen Einblicke erhalten, die sich von außen betrachtet nicht zu erkennen geben [Weglage et al. 1994]. Erwachsene und Kinder betrachten Situationen aus unterschiedlichen Blickwinkeln. Während für Ju-

gendliche die eigene Identitätsbildung, die soziale Integration und Akzeptanz oder erste Liebesbeziehungen von großer Bedeutung sind [Largo 1999; Rubin et al. 2008; Oerter und Dreher 2008], sorgen sich Eltern um die Entwicklung, Gesundheit und Sicherheit ihrer Kinder [Stickler et al. 1991; Garbutt et al. 2012]. Erwachsene befassen sich zudem mit Themen wie Arbeitslosigkeit, Sozialsysteme, die wirtschaftliche oder politische Lage [Haake und Väth 2014]. Die unterschiedliche Betrachtungsweise wird auch in der vorliegenden Studie deutlich, denn es zeigten sich teilweise erhebliche Unterschiede im Profil der SDQ-Subskalen zwischen den Angaben der Eltern und ihren Kindern mit PKU. In der Elternbewertung überwogen bei den Jungen mit PKU „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“. Diesbezüglich stuft sich keiner der Jungen selbst als grenzwertig oder auffällig ein. Mädchen erreichten einen grenzwertigen oder auffälligen Wert sowohl in der Fremd- als auch Selbstbeurteilung insbesondere in der Subskala „*emotionale Probleme*“, während die Subskalen „*Verhaltensprobleme*“ und „*Hyperaktivität*“ vollkommen unterschiedlich bewertet wurden. Jeweils knapp ein Drittel der Mädchen bewerteten sich in diesen zwei Subskalen als grenzwertig oder auffällig, während in der Elternbeurteilung alle Werte im Normbereich lagen. Derartig abweichende Subskalen-Ergebnisse zwischen Eltern und Kindern ergaben sich ebenso bei den stoffwechselgesunden Altersgenossen.

Eine weitere Erklärung für die Diskrepanz zwischen Angaben von Kindern mit PKU und deren Eltern kann im elterlichen Wohlergehen liegen. In einer litauischen Studie mit 37 betroffenen Kindern zwischen 4 und 14 Jahren und deren Eltern standen elterliche Fehlanpassungen, wie Wut und Schuldgefühle sowie maladaptive Stressbewältigungsstrategien in Zusammenhang mit einer höheren Rate internalisierender Probleme ihrer Kinder mit PKU [Jusiene und Kucinskias 2004]. Es ist zu diskutieren, ob sich das eigene Wohlbefinden der Eltern auf die Bewertung ihrer Kinder projiziert und demnach mehr psychische Probleme entdeckt oder aber, bei gutem eigenem Wohlbefinden, übersehen werden. Bei Eltern von Kindern mit PKU ist ein höheres Alter der Kinder mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Eltern assoziiert [ten Hoedt et al. 2011b; Fidika et al. 2013]. Die aufkommende Routine der Eltern im Umgang mit der Krankheit und die zunehmende Übernahme von Verantwortung durch die betroffenen jungen Menschen selbst, wodurch mehr elterliche Freiheit eingeräumt wird, sind mögliche Erklärungen [Bilginsoy et al. 2005; Fidika et al. 2013].

Zur besseren Differenzierung und Beurteilung der Diskrepanzen zwischen Eigen- und Fremdbeurteilung wäre die Erhebung der Fremdbeurteilung Dritter (enge Bezugspersonen, Lehrkräfte, Betreuungspersonen der Hobbies) wünschenswert.



### 5.3 Zusammenhang zwischen der diätetischen Therapie und den SDQ-Ergebnissen

Um die Auswirkungen der diätetischen Therapie auf die psychische Gesundheit von Kindern mit PKU zu untersuchen, wurden die PatientInnen in Gruppen mit unterschiedlichen Therapieformen aufgeteilt. Zwischen den PatientInnen mit und ohne Diät ergaben sich nur marginale Unterschiede. In Bezug auf den Gesamtproblemwert waren diese statistisch nicht signifikant. Dennoch zeigten in der Fremdbeurteilung Kinder mit Diät zwischen 2 und 10 Jahren einen höheren Medianwert und prozentual häufiger grenzwertige und auffällige Gesamtproblemwerte. Die strenge diätetische Therapie kann prinzipiell Einfluss auf das Wohlbefinden der PatientInnen nehmen. Kinder und Jugendliche mit PKU, deren klassische diätetische Behandlung durch die Gabe von BH<sub>4</sub> gelockert oder sogar ersetzt werden konnte, berichteten von einer Erleichterung der Lebensweise in Bereichen, in denen Essen und Mahlzeiten im Vordergrund stehen. Eine vorübergehende Befreiung von der Diät im Rahmen der Testung auf BH<sub>4</sub>-Sensitivität von schließlich BH<sub>4</sub>-resistenten PatientInnen führte sogar in dieser Zeit zu einer Verbesserung der Lebensqualität [Ziesch et al. 2012]. In der vorliegenden Arbeit scheint für die Jugendlichen der Leidensdruck durch die diätetische Therapie erfreulicherweise jedoch nicht sehr hoch zu sein. Bei den 11- bis 17-Jährigen zeigten sich genau umgekehrte Ergebnisse bei der Betrachtung des Gesamtproblemwertes als bei den 2- bis 10-Jährigen. Hier erreichten die Jugendlichen ohne diätetische Therapie sowohl in der Fremd- als auch Selbstbeurteilung einen höheren Median und wurden häufiger als grenzwertig oder auffällig eingestuft.

Bei der Auswertung des SDQ ist zu beachten, dass die Items nicht spezifisch auf die PKU und die damit verbundenen Einschränkungen in der Ernährung ausgelegt sind. Um den tatsächlichen Einfluss der diätetischen Therapie auf die psychische Gesundheit von PatientInnen mit PKU beurteilen zu können, ist der Einsatz eines spezifischen Fragebogens notwendig. Erste PKU-spezifische Fragebögen zur Lebensqualität wurden zwischenzeitlich entwickelt und in ihren psychometrischen Gütekriterien getestet [Bosch et al. 2015; Regnault et al. 2015].

Signifikante Unterschiede zwischen den PatientInnen mit und ohne Diät zeigten sich in der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre bei „*Hyperaktivität*“ und „*prosoziales Verhalten*“. Jugendliche ohne Diät erzielten in der Subskala „*Hyperaktivität*“ durch die Elternbewertung und in der Subskala „*prosoziales Verhalten*“ durch Eigenbewertung jeweils einen signifikant höheren Medianwert als die Jugendlichen mit diätetischer Therapie. Hierbei ist zu bedenken, dass in der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre PatientInnen mit einer Diät signifikant höhere Phe-Werte zum

Untersuchungszeitpunkt und signifikant höhere mittlere Phe-Werte im Jahr vor Rekrutierung verzeichneten. Das bedeutet, dass Jugendliche ohne Diät, die in der vorliegenden Studie eine bessere metabolische Einstellung aufwiesen, zwar ein besseres prosoziales Verhalten präsentierten jedoch zugleich als hyperaktiver bewertet wurden. Dieser zu der metabolischen Einstellung widersprüchliche Effekt ist aufgrund der kleinen Fallzahlen und durchweg guten Stoffwechsellaage der eingeschlossenen PatientInnen nicht sicher beurteilbar.

#### 5.4 Zusammenhang zwischen der metabolischen Einstellung und den SDQ-Ergebnissen

Die metabolische Einstellung hat Einfluss auf das Wohlbefinden von PatientInnen mit PKU. In einer früheren Untersuchung im Stoffwechselzentrum Leipzig erreichten PatientInnen mit PKU mit einer diätetischen Therapie eine höhere Lebenszufriedenheit im eingesetzten Fragebogen als PatientInnen, die zum Befragungszeitpunkt keine Diät mehr durchführten. Dabei ergaben sich für die Befragten ohne diätetische Therapie signifikant höhere Phe-Werte im TB als für diejenigen mit diätetischer Therapie [Mütze et al. 2016]. Eine spanische Arbeitsgruppe zeigte, dass sich bei Wiederaufnahme einer Phe-armen Ernährungsweise das emotionale Wohlbefinden von PatientInnen mit PKU verbessert. Die untersuchten Jugendlichen und erwachsenen PatientInnen zwischen 16 und 37 Jahren gaben an, sich unter wieder aufgenommenen Diät und demzufolge niedrigeren Plasma-Phe-Werten ruhiger, glücklicher, lebendiger, aufmerksamer und weniger impulsiv oder verärgert zu fühlen [Gassió et al. 2003]. Auch in einer Untersuchung aus Polen verzeichneten Erwachsene mit PKU nach Wiederaufnahme einer Phe-restriktiven Diät und darunter gesunkener Phe-Konzentrationen eine Verbesserung der Lebensqualität, vorrangig in den Bereichen Angst und Depressionen [Bik-Multanowski et al. 2009].

In der vorliegenden Studie wiesen alle PatientInnen eine gute metabolische Einstellung auf. Sowohl die Phe-Werte zum Untersuchungszeitpunkt als auch die mittleren TB-Phe-Konzentrationen im Jahr vor Studieneinschluss lagen gemäß der aktuell in Deutschland gültigen Therapierichtlinien im altersentsprechenden Zielbereich [Bremer et al. 1997]. Aufgrund der kontinuierlich guten Stoffwechsellaage ist die in der vorliegenden Arbeit fehlende Korrelation zwischen der metabolischen Einstellung und den Ergebnissen des SDQ plausibel.

Dass eine schlechte metabolische Einstellung in Zusammenhang mit internalisierenden oder externalisierenden Problemen bei PatientInnen mit PKU stehen kann, zeigt die Mehrzahl der Studien [Smith et al. 1988; Schmidt et al. 1994; Weglage et al. 1995; Pietz et al. 1998; ten Hoedt et al. 2011a; Anjema et al. 2011; Wu et al. 2011; Jahja et al. 2013].

Weiterhin scheint in Bezug auf optimale, kognitive Funktionen neben der absoluten Phe-Exposition ein möglichst stabiler Phe-Spiegel von großer Bedeutung zu sein. Auch PatientInnen mit prinzipiell guter metabolischer Einstellung können bei stärkeren Schwankungen der Phe-Konzentration im Plasma/TB akut suboptimale neurokognitive und psychovegetative Funktionen aufweisen [Anastasoiaie et al. 2008]. Dieser Effekt scheint in der vorliegenden Studie deshalb keine Rolle zu spielen, weil keiner der PatientInnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen Phe-Wert außerhalb des altersentsprechenden Zielbereichs aufwies.

Beim Vergleich der metabolischen Einstellung zwischen PatientInnen mit unterschiedlichen Therapieregime lag der Median sowohl der Phe-Konzentrationen zum Untersuchungszeitpunkt als auch der mittleren Phe-Werte im Jahr vor Studieneinschluss bei PatientInnen mit einer diätetischen Therapie über dem der PatientInnen mit nicht diätpflichtiger HPA. Signifikant waren die Unterschiede lediglich in der Altersgruppe 11 bis 17 Jahre, was sich in der größeren Streuung der Phe-Werte durch die erlaubte Lockerung der Diätvorschriften im Jugendalter erklären lässt.

### 5.5 Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und den SDQ-Ergebnissen

Auch ein niedriger Sozialstatus geht prinzipiell mit einem erhöhten Risiko für psychische Beeinträchtigungen einher [McLeod und Shanahan 1993; Hölling et al. 2007; Wille et al. 2008; Klipker et al. 2018]. In einer deutschen, bundesweit durchgeführten Studie („Befragung zum seelischen Wohlbefinden und Verhalten“ = BELLA-Studie, Teil der KiGGS-Studie) erwiesen sich eine chronische Krankheit eines Elternteils und ein niedriger sozioökonomischer Status als die bedeutsamsten Risikofaktoren für psychosoziale Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen [Wille et al. 2008]. Mögliche Ursachen sind ein eingeschränkter Zugang zu Freizeitaktivitäten und institutionellen Ressourcen (Nahrungsmittel, medizinische Versorgung, Wohnverhältnisse), Stress durch destabilisierende, unkontrollierbare Ereignisse (Umzug, Familienkonflikte, Familienauflösung) sowie die gesundheitsrelevante Lebensweise (Drogenabusus, mangelnde Bewegung) von Personen aus niedrigen sozialen Schichten [Bradley und Corwyn 2002]. Im deutschen Jugendgesundheitssurvey, der KiGGS-Studie, erreichten Kinder und Jugendliche aus Familien mit einem niedrigen sozioökonomischen Status häufiger einen grenzwertigen oder auffälligen Gesamtproblemwert im SDQ als Kinder aus Familien mit hohem Sozialstatus. Dabei war der Einfluss des sozioökonomischen Status auf die psychische Gesundheit im SDQ unabhängig vom Alter [Hölling et al. 2007].

In der vorliegenden Studie war der Median des Winkler-Index, als Maß des sozioökonomischen Status, von Familien der Stoffwechselgesunden signifikant höher als der der Eltern von PatientInnen mit PKU. Nicht selten ist in Forschungsprojekten der Anteil an teilnehmenden Familien mit hohem Sozialstatus im Vergleich zur Gesamtbevölkerung überrepräsentiert [Jaddoe et al. 2010; Jacobsen et al. 2010]. Dies trifft auch auf die LIFE Child Studie zu [Poulain et al. 2017]. Während die Gruppe der stoffwechselgesunden, gematchten AltersgenossInnen demnach vorselektiert war, repräsentierten die untersuchten PatientInnen mit PKU den Querschnitt der lokalen Population. Allerdings muss bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden, dass knapp 10 % der Eltern von gesunden Kindern der Kontrollgruppe keine Angaben bezüglich des sozioökonomischen Status machten.

Lediglich bei den Kindern mit PKU und stoffwechselgesunden Kindern der Altersgruppe 2 bis 10 Jahre konnte eine zu erwartende negative Korrelation zwischen dem Winkler-Index und SDQ-Gesamtproblemwert festgestellt werden. Hier ging ein niedriger Sozialstatus mit einem schlechteren Gesamtproblemwert einher. Für die 11- bis 17-jährigen PatientInnen und stoffwechselgesunden Jugendlichen ergab sich jedoch keine Korrelation in der Fremd- oder Selbstbewertung. Die unvollständige Datenlage bei der Kontrollkohorte sowie die insgesamt kleine Stichprobe verhindern die endgültige Beantwortung der Frage nach dem Einfluss des sozioökonomischen Status.

## 5.6 Schlussfolgerung

Das Screening auf psychische Auffälligkeiten als Bestandteil der Betreuung von PatientInnen mit PKU ist trotz der insgesamt guten Ergebnisse sinnvoll. 18.5 % der 2- bis 10-jährigen und 4.5 % der 11- bis 17-jährigen PatientInnen zeigten in der Elternbewertung einen grenzwertigen oder auffälligen Gesamtproblemwert; nach Eigenangaben waren es 13.6 % der Jugendlichen. Für alle untersuchten Altersgruppen der PatientInnen mit PKU korrelierte der Gesamtproblemwert positiv mit dem Impact-Score. Registrierte Verhaltensauffälligkeiten werden den PatientInnen bewusst und haben alltagsrelevanten Auswirkungen. Demzufolge ist bei einem erhöhten SDQ-Gesamtproblemwert von einer klinischen Relevanz auszugehen. Der SDQ ist kein speziell für PatientInnen mit PKU entwickelter Fragebogen. Dennoch hat er sich in der vorliegenden Studie als geeignetes Screening-Instrument erwiesen. Insbesondere die Betrachtung der Subskalen gab einen guten Einblick in die Folgen des durch die strenge PKU-Diät geprägten Alltags. Eine Aufnahme des SDQ in den Katalog bereits etablierter Untersuchungsprogramme zur

Beurteilung der psychomotorischen Entwicklung bei Kindern mit PKU ist empfehlenswert. Anhand der jeweiligen Ergebnisse können mit der Familie Problemschwerpunkte im Rahmen der Spezialprechstunde gezielter besprochen und bei Bedarf entsprechende Therapiemaßnahmen eingeleitet werden. Sinnvolle Untersuchungszeitpunkte könnten an den Kalender der Vorsorgeuntersuchungen bzw. an biografisch wichtige Situationen angepasst werden (z. B. Wechsel in Grund- und weiterführende Schule).

### 5.7 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist Limitierungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind.

In erster Linie ist die geringe Fallzahl zu nennen. Aufgrund der Aufteilungen der PatientInnen nach Alter, Geschlecht und Therapie waren die jeweiligen Stichproben klein. Der Stichprobenumfang dieser Arbeit ist dennoch vergleichbar mit zahlreichen anderen Studien zur PKU [Burgard et al. 1994; Weglage et al. 1994; Pietz et al. 1997; Weglage et al. 2000; Sullivan 2001; Jusiene und Kucinskas 2004; Bilginsoy et al. 2005; Bik-Multanowski et al. 2009; Anjema et al. 2011; Ziesch et al. 2012; Cappelletti et al. 2013; Jahja et al. 2013]. Durch die Seltenheit der Erkrankung ist es schwierig, einen großen Stichprobenumfang in monozentrischen Studien zu gewährleisten. Um die Probandenanzahl zu erhöhen, müssten Studien mit multizentrischer Organisation durchgeführt werden.

Weiterhin sind Verzerrungen der Ergebnisse durch Selektionen nicht auszuschließen. Die PatientInnen wurden in einer spezialisierten Ambulanz für angeborene Stoffwechselerkrankungen rekrutiert. In die Studie eingeschlossen waren motivierte Familien, die in einem regelmäßigen Kontakt zu Ärzten und Ernährungstherapeuten standen und die darüber hinaus bereits zuvor an klinischen Studien teilgenommen haben. Sie waren mit der Beantwortung von Fragebögen gut vertraut. Demgegenüber sind die Familien, die am LIFE-Programm beteiligt sind, aus dem die stoffwechselgesunden Kontrollpersonen rekrutiert wurden, mehrheitlich noch nie zuvor mit einer klinischen Studie konfrontiert worden.

Zu bedenken ist außerdem, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Querschnittserhebung handelt. Die psychische Gesundheit jedoch ist kein statischer Zustand, sondern vielmehr ein dynamischer Prozess. Für die Darstellung der Entwicklungsperspektiven sind longitudinale Studien daher besser geeignet. Eine erneute Untersuchung der PatientInnenstichprobe im Abstand von 1 bis 3 Jahren würde die Validität der vorliegenden Arbeit unterstützen.



## 6. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

### **Verhaltensauffälligkeiten und -stärken bei Kindern und Jugendlichen mit Phenylketonurie**

eingereicht von Nicole Spieß, geb. Spieß

angefertigt an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Leipzig

betreut von PD Dr. med. Skadi Beblo  
Prof. Dr. med. Wieland Kiess

eingereicht im Juli 2019

Die PKU, die häufigste angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels, bedarf einer lebensbegleitenden, Phe-restriktiven diätetischen Therapie. Unter der konsequenten Phe-armen Ernährungswiese ist eine normale psychomotorische Entwicklung der PatientInnen möglich. In Bezug auf die Auswirkungen der Erkrankung und insuffizienten metabolischen Stoffwechsel-lage auf Verhaltensauffälligkeiten als Ausdruck der psychischen Gesundheit zeigen bisherige Studien heterogene Ergebnisse. Die derzeitige Datenlage ist trotz medizinischer Fortschritte in der Betreuung und Behandlung der PKU rar. Das Ziel der vorliegenden monozentrischen Querschnittsstudie war die Quantifizierung von Verhaltensaspekten von Kindern und Jugendlichen mit PKU. Es wurden 49 frühzeitig und kontinuierlich behandelte PatientInnen sowie 98 stoffwechselgesunde alters-, BMI- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen zwischen 2 und 17 Jahren in die Studie eingeschlossen. Verhaltensauffälligkeiten und -stärken wurden mittels des weltweit eingesetzten, standardisierten und validierten SDQ-Fragebogens erfasst. Verwendet wurde die zweiseitige Version des SDQ, die neben den fünf Subskalen („*emotionale Probleme*“, „*Hyperaktivität*“, „*Verhaltensprobleme*“, „*Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen*“, „*prosoziales Verhalten*“) und dem Gesamtproblemwert die Berechnung eines Impact-Scores ermöglicht. Hierdurch wird ersichtlich, inwieweit die ermittelten Verhaltensauffälligkeiten mit

alltagsrelevanten Auswirkungen für die betroffenen Kinder einhergehen. Phe-Werte zum Zeitpunkt der Untersuchung und die mittlere Phe-Konzentration im TB, bezogen auf ein Jahr vor Rekrutierung, dienten zur Analyse der metabolischen Einstellung. Zur Bestimmung des sozioökonomischen Status wurde der Winkler-Sozialschichtindex herangezogen. Um den Einfluss der diätetischen Therapie auf das psychische Wohlbefinden der PatientInnen zu beurteilen, erfolgte der Vergleich der SDQ-Ergebnisse zwischen PatientInnen mit und ohne Diät.

Unabhängig vom Alter und Geschlecht erreichten PatientInnen mit PKU und stoffwechselgesunde AltersgenossInnen einen medianen Gesamtproblemwert innerhalb des Normbereichs sowohl in der Bewertung durch die Eltern als auch in der Selbstbeurteilung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den PatientInnen und Stoffwechselgesunden im SDQ-Gesamtproblemwert. Dennoch resultierte für einzelne Kinder und Jugendliche mit PKU ein grenzwertiger oder auffälliger Gesamtproblemwert. Gemessen am SDQ-Impact-Score nahmen die angegebenen Verhaltensauffälligkeiten einen Einfluss auf den Alltag der Betroffenen.

In den einzelnen Subskalen ließen sich innerhalb der PatientInnen geschlechter- und altersspezifische Unterschiede registrieren. Darüber hinaus ließen sich Unterschiede zu den Kontrollpersonen aufzeigen. Für PatientInnen im frühen Kindesalter, vorrangig für Jungen, standen „*Verhaltensprobleme*“ im Vordergrund. Während sich dieses Ergebnis ebenso bei den Kindern der Kontrollkohorte widerspiegelte, zeigte sich zwischen den Populationen ein signifikanter Unterschied im „*prosozialen Verhalten*“. Hier erreichten alle Kinder mit PKU zwischen 2 und 10 Jahren nach Angaben der Eltern ein normwertiges Ergebnis, während 17.3 % der stoffwechselgesunden Kinder einen grenzwertigen oder auffälligen Wert verzeichneten. Geschlechterunabhängig bewerteten sich die jugendlichen PatientInnen häufiger als „*hyperaktiv*“ verglichen mit den stoffwechselgesunden AltersgenossInnen. Adoleszente Mädchen mit PKU berichteten, ebenso wie ihre Eltern, hauptsächlich von „*emotionalen Problemen*“. Dies traf auch auf die 11- bis 17-jährigen Mädchen der Kontrollkohorte zu. Ein „auffälliger“ Wert wurde hier allerdings in der Selbstbewertung signifikant häufiger von den weiblichen Patienten als von den gesunden Mädchen gezeigt. Die Notwendigkeit eines diesbezüglichen Screenings wird anhand des Impact-Scores deutlich. Dieser korrelierte bei den Mädchen mit PKU und gesunden Mädchen im Jugendalter positiv mit der Subskala „*emotionale Probleme*“. Insgesamt beurteilten die 11- bis 17-jährigen PatientInnen ihr Verhalten im SDQ etwas kritischer als ihre Eltern.

In Hinblick auf die diätetische Therapie zeigten sich nur marginale Effekte. Beim Vergleich der medianen Gesamtproblemwerte von PatientInnen mit und ohne Diät ließen sich keine signifi-



kanten Unterschiede feststellen. Die PatientInnen wiesen allesamt eine durchweg gute metabolische Einstellung auf, sodass keine Korrelation zu den SDQ-Ergebnissen aufgezeigt werden konnte. In Bezug auf den Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und den Ergebnissen des SDQ ergab sich lediglich für alle Kinder zwischen 2 und 10 Jahren eine zu erwartende negative Korrelation.

Zusammenfassend zeigten die PatientInnen mit PKU dieser Kohorte gute Ergebnisse im SDQ und keine höhere Rate an Verhaltensauffälligkeiten als stoffwechselgesunde AltersgenossInnen. Nur in Einzelfällen zeigten sich Auffälligkeiten im SDQ. Ein grenzwertiger oder auffälliger Gesamtproblemwert scheint sich negativ auf das tägliche Leben der Betroffenen auszuwirken. Ein routinemäßiges Screening, spätestens mit Beginn der Pubertät, sollte demnach fester Bestandteil der kontinuierlichen Betreuung von PatientInnen mit PKU werden, wobei sich der SDQ als geeignetes Screening-Tool herausgestellt hat. Vor dem Hintergrund, dass Eltern eine andere Sicht auf die Probleme ihrer Kinder haben bzw. Probleme auch unterschätzen können, ist der Einsatz von Selbstbewertungen unverzichtbar. Eine besondere Aufmerksamkeit sollte den jugendlichen Mädchen mit PKU geschenkt werden. Die Resultate dieser Studie legen nahe, dass sie gefährdet sind, vermehrt emotionale Probleme zu entwickeln, möglicherweise weil sie schon früh mit dem Problem der maternalen PKU konfrontiert werden. Spezielle Förderprogramme für die jungen Frauen zur Unterstützung ihrer Krankheitsbewältigung sollten etabliert werden.



## 7. Literaturverzeichnis

Ahring, K; Bélanger-Quintana, A; Dokoupil, K; Gokmen-Ozel, H; Lammardo, AM; MacDonald, A; Motzfeldt, K; Nowacka, M; Robert, M; van Rijn, M (2009). Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr* 28 (3), S.231-236.

Alaei, M; Asadzadeh-Totonchi, G; Gachkar, L; Farivar, S (2011). Family social status and dietary adherence of patients with phenylketonuria. *Iran J Pediatr* 21 (3), S.379-384.

Anastasoae, V; Kurzius, L; Forbes, P; Waisbren, S (2008). Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 95 (1-2), S.17-20.

Anjema, K; van Rijn, M; Verkerk, PH; Burgerhof, JGM; Heiner-Fokkema, MR; van Spronsen, FJ (2011). PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab* 104 (3), S.231-234.

Awiszus, D; Unger, I (1990). Coping with PKU: results of narrative interviews with parents. *Eur J Pediatr* 149 Suppl 1, S.45-51.

Bartholomé, K (1974). A new molecular defect in phenylketonuria. *Lancet* 304 (7896), S.1580.

Belanger-Quintana, A; Martínez-Pardo, M (2011). Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab* 104 (4), S.480-484.

Bickel, H; Gerrard, J; Hickmans, EM (1953). Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 265 (6790), S.812-813.

Bik-Multanowski, M; Didycz, B; Mozrzymas, R; Nowacka, M; Kaluzny, L; Cichy, W; Schneiberg, B; Amilkiewicz, J; Bilar, A; Gizewska, M; Lange, A; Starostecka, E; Chrobot, A; Wojcicka-Bartłomiejczyk, BI; Milanowski, A (2009). Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J Inherit Metab Dis* 31 Suppl 2, S.415-418.

Bilginsoy, C; Waitzman, N; Leonard, CO; Ernst, SL (2005). Living with phenylketonuria: perspectives of patients and their families. *J Inherit Metab Dis* 28 (5), S.639-649.

Blau, N (2006). Differentialdiagnose der Hyperphenylalaninämien. *Kinder-und Jugendmedizin* 6, S.225-232.

Blau, N; Thöny, B; Cotton, GH; Hyland, K (2000). Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver, CR; Beaudet, AL; Sly, WS; Valle, D; editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill. S.1725-1776.

Blau, N; van Spronsen, FJ; Levy, HL (2010). Phenylketonuria. *Lancet* 376 (9750), S.1417-1427.

Bongers, IL; Koot, HM; van der Ende, J; Verhulst, FC (2003). The normative development of child and adolescent problem behavior. *J Abnorm Psychol* 112 (2), S.179-192.

- Bosch, AM; Burlina, A; Cunningham, A; Bettiol, E; Moreau-Stucker, F; Koledova, E; Benmedjahed, K; Regnault, A (2015). Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* 10, S.80.
- Bosch, AM; Tybout, W; van Spronsen, FJ; de Valk, HW; Wijburg, FA; Grootenhuys, MA (2007). The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 30 (1), S.29-34.
- Bradley, RH; Corwyn, RF (2002). Socioeconomic status and child development. *Annu Rev Psychol* 53, S.371-399.
- Bremer, HJ; Bührdel, P; Burgard, P; Clemens, PC; Leupold, D; Mönch, E; Przyrembel, H; Trefz, FK; Ullrich, K (1997). Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS): Therapie von Patienten mit Phenylketonurie. *Monatsschr Kinderheilkd* 145, S.961-962.
- Brumm, VL; Bilder, D; Waisbren, SE (2010). Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 99 Suppl 1, S.59-63.
- Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (2016). Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien). *Bundesanzeiger AT* 18.08.2016 B1, S.23-30.
- Burgard, P; Armbruster, M; Schmidt, E; Rupp, A (1994). Psychopathology of patients treated early for phenylketonuria: results of the German collaborative study of phenylketonuria. *Acta Paediatr* 83 (407), S.108-110.
- Burgard, P; Rey, F; Rupp, A; Abadie, V; Hey, J (1997). Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatr Res* 41 (3), S.368-374.
- Burlina, A; Blau, N (2009). Effect of BH(4) supplementation on phenylalanine tolerance. *J Inherit Metab Dis* 32 (1), S.40-45.
- Burnett, JR (2007). Sapropterin dihydrochloride (Kuvan/phenoptin), an orally active synthetic form of BH4 for the treatment of phenylketonuria. *IDrugs* 10 (11), S.805-813.
- Cappelletti, S; Cotugno, G; Goffredo, BM; Nicolò, R; Bernabei, SM; Caviglia, S; Di Ciommo, V (2013). Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *J Dev Behav Pediatr* 34 (6), S.392-398.
- Ceglarek, U; Müller, P; Stach, B; Bührdel, P; Schindler, I; Thiery, J; Kiess, W (2002a). Einführung der Tandem-Massenspektrometrie für das erweiterte Neugeborenen-Screening am Screeningzentrum Leipzig. *Ärzteblatt Sachsen* 1, S.5-7.
- Ceglarek, U; Müller, P; Stach, B; Bührdel, P; Thiery, J; Kiess, W (2002b). Validation of the phenylalanine/tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry: sensitive newborn screening for phenylketonuria. *Clin Chem Lab Med* 40 (7), S.693-697.

- Cetin, I; Corbetta, C; Sereni, LP; Marconi, AM; Bozzetti, P; Pardi, G; Battaglia, FC (1990). Umbilical amino acid concentrations in normal and growth-retarded fetuses sampled in utero by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 162 (1), S.253-261.
- Chace, DH; Millington, DS; Terada, N; Kahler, SG; Roe, CR; Hofman, LF (1993). Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 39 (1), S.66-71.
- Cleary, MA; Walter, JH; Wraith, JE; White, F; Tyler, K; Jenkins, JP (1995). Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr* 127 (2), S.251-255.
- Cohen, J (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.). Hillsday, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Compas, BE; Orosan, PG; Grant, KE (1993). Adolescent stress and coping: implications for psychopathology during adolescence. *J Adolesc* 16 (3), S.331-349.
- Copeland, EP; Hess, RS (1995). Differences in young adolescents' coping strategies based on gender and ethnicity. *J Early Adolesc* 15 (2), S.203-219.
- de Groot, MJ; Hoeksma, M; Blau, N; Reijngoud, DJ; van Spronsen, FJ (2010). Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab* 99 Suppl 1, S.86-89.
- Egle, UT; Hoffmann, SO; Steffens, M (1997). Psychosoziale Risiko- und Schutzfaktoren in Kindheit und Jugend als Prädisposition für psychische Störungen im Erwachsenenalter. *Nervenarzt* 68 (9), S.683-695.
- Elberling, H; Linneberg, A; Olsen, EM; Goodman, R; Skovgaard, AM (2010). The prevalence of SDQ-measured mental health problems at age 5-7 years and identification of predictors from birth to preschool age in a Danish birth cohort: the Copenhagen Child Cohort 2000. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19 (9), S.725-735.
- Fehrenbach, AM; Peterson, L (1989). Parental problem-solving skills, stress, and dietary compliance in phenylketonuria. *J Consult Clin Psychol* 57 (2), S.237-241.
- Feillet, F; MacDonald, A; Hartung, PD; Burton, B (2010). Outcomes beyond phenylalanine: an international perspective. *Mol Genet Metab* 99 Suppl 1, S.79-85.
- Fernandes, J; Saudubray, JM; van den Berghe, G; Walter, J (2006). Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment (4th ed.). Heidelberg: Springer.
- Fidika, A; Salewski, C; Goldbeck, L (2013). Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 11, S.54.
- Fiege, B; Blau, N (2007). Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. *J Pediatr* 150 (6), S.627-630.

- Fölling, A (1934). Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 227, S.169-176.
- Ford, S; O'Driscoll, M; MacDonald, A (2018). Reproductive experience of women living with phenylketonuria. *Mol Genet Metab Rep* 17, S.64-68.
- Garbutt, JM; Leege, E; Sterkel, R; Gentry, S; Wallendorf, M; Strunk, RC (2012). What are parents worried about? Health problems and health concerns for children. *Clin Pediatr (Phila)* 51 (9), S.840-847.
- Gassió, R; Artuch, R; Vilaseca, MA; Fusté, E; Boix, C; Sans, A; Campistol, J (2005a). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 47 (7), S.443-448.
- Gassió, R; Campistol, J; Vilaseca, MA; Lambruschini, N; Cambra, F; Fusté, E (2003). Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr* 92 (12), S.1474-1478.
- Gassió, R; Fusté, E; López-Sala, A; Artuch, R; Vilaseca, MA; Campistol, J (2005b). School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 33 (4), S.267-271.
- Gentile, JK; ten Hoedt, AE; Bosch, AM (2010). Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities-a review. *Mol Genet Metab* 99 Suppl 1, S.64-67.
- Gersting, SW; Kemter, KF; Staudigl, M; Messing, DD; Danecka, MK; Lagler, FB; Sommerhoff, CP; Roscher, AA; Muntau, AC (2008). Loss of function in phenylketonuria is caused by impaired molecular motions and conformational instability. *Am J Hum Genet* 83 (1), S.5-17.
- Gersting, SW; Lagler, FB; Eichinger, A; Kemter, KF; Danecka, MK; Messing, DD; Staudigl, M; Domdey, KA; Zsifkovits, C; Fingerhut, R; Glossmann, H; Roscher, AA; Muntau, AC (2010). Pahenu1 is a mouse model for tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency and promotes analysis of the pharmacological chaperone mechanism in vivo. *Hum Mol Genet* 19 (10), S.2039-2049.
- Goodman, R (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 38 (5), S.581-586.
- Goodman, R (1999). The extended version of the Strengths and Difficulties Questionnaire as a guide to child psychiatric caseness and consequent burden. *J Child Psychol Psychiatry* 40 (5), S.791-799.
- Goodman, R (2001). Psychometric properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40 (11), S.1337-1345.
- Goodman, R; Ford, T; Simmons, H; Gatward, R; Meltzer, H (2000). Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *Br J Psychiatry* 177, S.534-539.

- Goodman, R; Meltzer, H; Bailey, V (1998). The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot study on the validity of the self-report version. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 7 (1-2), S.125-130.
- Graham, S; Bellmore, AD (2007). Peer victimization and mental health during early adolescence. *Theory Pract* 46 (2), S.138-146.
- Gropper, SS; Gropper, DM; Acosta, PB (1993). Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 16 (2), S.143-150.
- Guthrie, R; Susi, A (1963). A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 32, S.338-343.
- Güttler, F (1980). Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl* 280, S.1-80.
- Haake, G; Väth, J (2014). Die Sorgen der Deutschen – Die Bevölkerungsagenda zur Jahrtausendwende. In: Gehrau, V; Väth, J; Haake, G. (Hrsg.). *Dynamiken der öffentlichen Problemwahrnehmung. Umwelt, Terrorismus, Rechtsextremismus und Konsumklima in der deutschen Öffentlichkeit*. Wiesbaden: Springer VS. S.45-63.
- Harbec, MJ; Pagani, LS (2018). Associations between early family meal environment quality and later well-being in school-age children. *J Dev Behav Pediatr* 39 (2), S.136-143.
- Härter, M; Baumeister, H; Reuter, K; Jacobi, F; Höfler, M; Bengel, J; Wittchen, HU (2007). Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom* 76 (6), S.354-360.
- Hawes, DJ; Dadds, MR (2004). Australian data and psychometric properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *Aust N Z J Psychiatry* 38 (8), S.644-651.
- Hendrikx, MMT; van der Schot, LWA; Slijper, FME; Huisman, J; Kalverboer, AF (1994). Phenylketonuria and some aspects of emotional development. *Eur J Pediatr* 153 (11), S.832-835.
- Hennermann, JB; Bühner, C; Blau, N; Vetter, B; Mönch, E (2005). Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 86 Suppl 1, S.86-90.
- Herrmann, J; Vogel, M; Pietzner, D; Kroll, E; Wagner, O; Schwarz, S; Müller, E; Kiess, W; Richter, M; Poulain, T (2017). Factors associated with the emotional health of children: high family income as a protective factor. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27 (3), S.319-328.
- Ho, DE; Imai, K; King, G; Stuart, EA (2011). MatchIt: nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *J Stat Soft* 42 (8), S.1-28.
- Hohm, E; Laucht, M; Zohsel, K; Schmidt, MH; Esser, G; Brandeis, D; Banaschewski, T (2017). Resilienz und Ressourcen im Verlauf der Entwicklung. Von der frühen Kindheit bis zum Erwachsenenalter. *Kindh Entwickl* 26 (4), S.230-239.



- Hölling, H; Erhart, M; Ravens-Sieberer, U; Schlack, R (2007). Behavioral problems in children and adolescents. First results from the German health interview and examination survey for children and adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50 (5-6), S.784-793.
- Hölling, H; Kurth, BM; Rothenberger, A; Becker, A; Schlack, R (2008). Assessing psychopathological problems of children and adolescents from 3 to 17 years in a nationwide representative sample: results of the German health interview and examination survey for children and adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17 Suppl 1, S.34-41.
- Hölling, H; Schlack, R (2008). Psychosoziale Risiko- und Schutzfaktoren für die psychische Gesundheit im Kindes- und Jugendalter - Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheits-survey (KiGGS) 70 (3), S.154-163.
- Hölling, H; Schlack, R; Petermann, F; Ravens-Sieberer, U; Mauz, E; KiGGS Study Group (2014). Psychische Auffälligkeiten und psychosoziale Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren in Deutschland - Prävalenz und zeitliche Trends zu 2 Erhebungszeitpunkten (2003-2006 und 2009-2012) - Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57 (7), S.807-819.
- Hood, A; Antenor-Dorsey, JAV; Rutlin, J; Hershey, T; Shimony, JS; McKinstry, RC; Grange, DK; Christ, SE; Steiner, R; White, DA (2015). Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 114 (1), S.19-24.
- Hysing, M; Elgen, I; Gillberg, C; Lundervold, AJ (2009). Emotional and behavioural problems in subgroups of children with chronic illness: results from a large-scale population study. *Child Care Health Dev* 35 (4), S.527-533.
- Jacobsen, TN; Nohr, EA; Frydenberg, M (2010). Selection by socioeconomic factors into the Danish National Birth Cohort. *Eur J Epidemiol* 25 (5), S.349-355.
- Jaddoe, VWV; van Duijn, CM; van der Heijden, AJ; Mackenbach, JP; Moll, HA; Steegers, EAP; Tiemeier, H; Uitterlinden, AG; Verhulst, FC; Hofman, A (2010). The generation R study: design and cohort update 2010. *Eur J Epidemiol* 25 (11), S.823-841.
- Jahja, R; Huijbregts, SCJ; de Sonnevile, LMJ; van der Meere, JJ; Bosch, AM; Hollak, CEM; Rubio-Gozalbo, ME; Brouwers, MCGJ; Hofstede, FC; de Vries, MC; Janssen, MCH; van der Ploeg, AT; Langendonk, JG; van Spronsen, FJ (2013). Mental health and social functioning in early treated phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Mol Genet Metab* 110 Suppl, S.57-61.
- Jervis, GA (1947). Studies on phenylpyruvic oligophrenia; the position of the metabolic error. *J Biol Chem* 169, S.651-656.
- Jusiene, R; Kucinskas, V (2004). Familial variables as predictors of psychological maladjustment in Lithuanian children with phenylketonuria. *Med Sci Monit* 10 (3), S.CR102-107.



Kassenärztliche Bundesvereinigung (2005). Beschluss über eine Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings vom 21. Dezember 2004. *Dtsch Arztebl* 102 (16), S.1158-1163.

Kim-Cohen, J; Caspi, A; Moffitt, TE; Harrington, H; Milne, BJ; Poulton, R (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 60 (7), S.709-717.

Klasen, H; Woerner, W; Wolke, D; Meyer, R; Overmeyer, S; Kaschnitz, W; Rothenberger, A; Goodman, R (2000). Comparing the German versions of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu) and the Child Behavior Checklist. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9 (4), S.271-276.

Klipker, K; Baumgarten, F; Göbel, K; Lampert, T; Hölling, H (2018). Psychische Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 3 (3), S.37-45.

Koch, R; Hanley, W; Levy, H; Matalon, K; Matalon, R; Rouse, B; Trefz, F; Güttler, F; Azen, C; Platt, L; Waisbren, S; Widaman, K; Ning, J; Friedman, EG; de la Cruz, F (2003). The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984–2000. *Pediatrics* 112 (6 Pt 2), S.1523-1529.

Koskelainen, M; Sourander, A; Kaljonen, A (2000). The Strengths and Difficulties Questionnaire among Finnish school-aged children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9 (4), S.277-284.

La Greca, AM; Harrison, HM (2005). Adolescent peer relations, friendships, and romantic relationships: do they predict social anxiety and depression? *J Clin Child Adolesc Psychol* 34 (1), S.49-61.

Lampert, T; Kroll, LE; Müters, S; Stolzenberg, H (2013a). Messung des sozioökonomischen Status in der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell" (GEDA). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56 (1), S.131-143.

Lampert, T; Kroll, LE; Müters, S; Stolzenberg, H (2013b). Messung des sozioökonomischen Status in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S.631-636.

Lampert, T; Müters, S; Stolzenberg, H; Kroll, LE (2014). Messung des sozioökonomischen Status in der KiGGS-Studie. Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57 (7), S.762-770.

Landolt, MA; Nuoffer, JM; Steinmann, B; Superti-Furga, A (2002). Quality of life and psychology adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *J Pediatr* 140 (5), S.516-521.

Largo, RH (1999). *Kinderjahre. Die Individualität des Kindes als erzieherische Herausforderung*. München: Piper Verlag.

Lee, P; Treacy, EP; Crombez, E; Wasserstein, M; Waber, L; Wolff, J; Wendel, U; Dorenbaum, A; Bebhuk, J; Christ-Schmidt, H; Seashore, M; Giovannini, M; Burton, BK; Morris, AA; Sapropterin Research Group (2008). Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet A* 146A (22), S.2851-2859.

Lenke, RR; Levy, H (1980). Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 303 (21), S.1202-1208.

Levy, HL; Waisbren, SE (1983). Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. *N Engl J Med* 309 (21), S.1269-1274.

[life.uni-leipzig.de/de/life\\_forschungszentrum/publikationen.html](http://life.uni-leipzig.de/de/life_forschungszentrum/publikationen.html), zuletzt geprüft am 27.06.2019.

Loeber, JG (2007). Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 30 (4), S.430-438.

Lohaus, A; Beyer, A; Klein-Heßling, J (2004). Stresserleben und Stresssymptomatik bei Kindern und Jugendlichen. *Z Entwicklungspsychol Pädagog Psychol* 36 (1), S.38-46.

Lord, B; Wastell, C; Ungerer, J (2005). Parent reactions to childhood phenylketonuria. *Fam Syst Health* 23 (2), S.204-219.

MacDonald, A (2000). Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 159 Suppl 2, S.136-141.

MacDonald, A; Davies, P; Daly, A; Hopkins, V; Hall, SK; Asplin, D; Hendriksz, C; Chakrapani, A (2008). Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *J Hum Nutr Diet* 21 (4), S.351-358.

MacDonald, A; Ferguson, C; Rylance, G; Morris, AA; Asplin, D; Hall, SK; Booth, IW (2003). Are tablets a practical source of protein substitute in phenylketonuria? *Arch Dis Child* 88 (4), S.327-329.

MacDonald, A; Gokmen-Ozel, H; Daly, A (2009). Changing dietary practices in phenylketonuria. *Turk J Pediatr* 51, S.409-415.

MacDonald, A; Gokmen-Ozel, H; van Rijn, M; Burgard, P (2010). The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 33 (6), S.665-670.

MacDonald, A; Harris, G; Rylance, G; Asplin, D; Booth, IW (1997). Abnormal feeding behaviours in phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet* 10 (3), S.163-170.

- MacDonald, A; Rylance, G; Hall, SK; Asplin, D; Booth, IW (1996). Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. *Arch dis child* 74 (5), S.412-417.
- Matsuishi, T; Nagano, M; Araki, Y; Tanaka, Y; Iwasaki, M; Yamashita, Y; Nagamitsu, S; Iizuka, C; Ohya, T; Shibuya, K; Hara, M; Matsuda, K; Tsuda, A; Kakuma, T (2008). Scale properties of the Japanese version of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): a study of infant and school children in community samples. *Brain Dev* 30 (6), S.410-415.
- Matsuo, K; Hommes, F (1987). Regional distribution of the phenylalanine-sensitive ATP-sulphurylase in brain. *J Inherit Metab Dis* 10 (1), S.62-65.
- Mazur, A; Jarochoiewicz, S; Oltarzewski, M; Sykut-Cegielska, J; Kwolek, A; O'Malley, G (2009). Measurement of functional independence level and falls-risk in individuals with undiagnosed phenylketonuria. *Acta Biochem Pol* 56 (4), S.613-618.
- McLeod, JD; Shanahan, MJ (1993). Poverty, parenting, and children's mental health. *Am Sociol Rev* 58 (3), S.351-366.
- Meltzer, H; Gatward, R; Goodman, R; Ford, T (2003). Mental health of children and adolescents in Great Britain. *Int Rev Psychiatry* 15 (1-2), S.185-187.
- Mönch, E; Herrmann, ME; Brösicke, h; Schöffner, A; Keller, M (1996). Utilisation of amino acid mixtures in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 Suppl 1, S.115-120.
- Monroe, SM; Rohde, P; Seeley, JR; Lewinsohn, PM (1999). Life events and depression in adolescence: relationship loss as a prospective risk factor for first onset of major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 108 (4), S.606-614.
- Muntau, AC; Beblo, S; Koletzko, B (2000). Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie. *Monatsschr Kinderheilkd* 148, S.179-193.
- Muntau, AC; Röschinger, W; Habich, M; Demmelmair, H; Hoffmann, B; Sommerhoff, CP; Roscher, AA (2002). Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 347 (26), S.2122-2132.
- Muris, P; Meesters, C; van den Berg, F (2003). The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)--further evidence for its reliability and validity in a community sample of Dutch children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 12 (1), S.1-8.
- Mütze, U; Roth, A; Weigel, JFW; Beblo, S; Baerwald, CG; Bührdel, P; Kiess, W (2011). Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inherit Metab Dis* 34 (3), S.701-709.
- Mütze, U; Thiele, AG; Baerwald, C; Ceglarek, U; Kiess, W; Beblo, S (2016). Ten years of specialized adult care for phenylketonuria - a single-centre experience. *Orphanet J Rare Dis* 11, S.27.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (2001). phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 108 (4), S.972-982.

Nennstiel-Ratzel, U; Lüders, A; Blankenstein, O; Ceglarek, U; Ensenaer, R; Gramer, G; Janzen, N; Klein, J; Lindner, M; Lukacs, Z; Müller, C; Röncke, S; Röschinger, W; Stopsack, M; Mohnike, K (2016). Nationaler Screeningreport Deutschland 2016. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening e.V. (DGNS).

Niclasen, J; Teasdale, TW; Andersen, AMN; Skovgaard, AM; Elberling, H; Obel, C (2012). Psychometric properties of the Danish Strength and Difficulties Questionnaire: the SDQ assessed for more than 70,000 raters in four different cohorts. *PLoS One* 7 (2), S.e32025.

Oerter, R; Dreher, E (2008). Jugendalter. In: Oerter, R; Montada, L. (Hrsg.). Entwicklungspsychologie (6. Aufl.). Weinheim: Beltz PVU. S.271-332.

Oeseburg, B; Jansen, DEMC; Groothoff, JW; Dijkstra, GJ; Reijneveld, SA (2010). Emotional and behavioural problems in adolescents with intellectual disability with and without chronic diseases. *J Intellect Disabil Res* 54 (1), S.81-89.

Olsson, GM; Montgomery, SM; Alm, J (2007). Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 30 (5), S.708-715.

Otto, C; Petermann, F; Barkmann, C; Schipper, M; Kriston, L; Hölling, H; Ravens-Sieberer, U.; Klasen, F (2016). Risiko- und Schutzfaktoren generalisierter Ängstlichkeit im Kindes- und Jugendalter. Ergebnisse der BELLA-Kohortenstudie. *Kindh Entwickl* 25, S.21-30.

Patel, V; Flisher, AJ; Hetrick, S; McGorry, P (2007). Mental health of young people: a global public-health challenge. *Lancet* 369 (9569), S.1302-1313.

Pellegrini, AD; Long, JD (2002). A longitudinal study of bullying, dominance, and victimization during the transition from primary school through secondary school. *Br J Dev Psychol* 20 (2), S.259-280.

Peng, H; Peck, D; White, DA; Christ, SE (2014). Tract-based evaluation of white matter damage in individuals with early-treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 37 (2), S.237-243.

Penrose, LS (1935). Inheritance of phenylpyruvic amentia (phenylketonuria). *Lancet* 226 (5839), S.192-194.

Peul, S (2004). Finanzielle Belastung durch diätetische Behandlung der Phenylketonurie. *Monatsschr Kinderheilkd* 152, S.1336-1337.

Pey, AL; Pérez, B; Desviat, LR; Martínez, MA; Aguado, C; Erlandsen, H; Gámez, A; Stevens, RC; Thórólfsson, M; Ugarte, M; Martínez, A (2004). Mechanisms underlying responsiveness to tetrahydrobiopterin in mild phenylketonuria mutations. *Hum Mutat* 24 (5), S.388-399.

Pietz, J; Dunckelmann, R; Rupp, A; Rating, D; Meinck, HM; Schmidt, H; Bremer, HJ (1998). Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 157 (10), S.824-830.

Pietz, J; Fatkenheuer, B; Armbruster, M; Esser, G; Schmidt, H (1997). Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics* 99 (3), S.345-350.

Pinquart, M (2013). Self-esteem of children and adolescents with chronic illness: a meta-analysis. *Child Care Health Dev* 39 (2), S.153-161.

Pinquart, M; Shen, Y (2011a). Anxiety in children and adolescents with chronic physical illnesses: a meta-analysis. *Acta Paediatr* 100 (8), S.1069-1076.

Pinquart, M; Shen, Y (2011b). Behavior problems in children and adolescents with chronic physical illness: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 36 (9), S.1003-1016.

Pinquart, M; Shen, Y (2011c). Depressive symptoms in children and adolescents with chronic physical illness: an updated meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 36 (4), S.375-384.

Poulain, T; Baber, R; Vogel, M; Pietzner, D; Kirsten, T; Jurkutat, A; Hiemisch, A; Hilbert, A; Kratzsch, J; Thiery, J; Fuchs, M; Hirsch, C; Rauscher, FG; Loeffler, M; Körner, A; Nüchter, M; Kiess, W; LIFE Child study team (2017). The LIFE Child study: a population-based perinatal and pediatric cohort in Germany. *Eur J Epidemiol* 32 (2), S.145-158.

Poulain, T; Vogel, M; Neef, M; Abicht, F; Hilbert, A; Genuneit, J; Körner, A; Kiess, W (2018). Reciprocal associations between electronic media use and behavioral difficulties in preschoolers. *Int J Environ Res Public Health* 15 (4), S.814.

Quante, M; Hesse, M; Döhnert, M; Fuchs, M; Hirsch, C; Sergeyev, E; Casprzig, N; Geserick, M; Naumann, S; Koch, C; Sabin, MA; Hiemisch, A; Körner, A; Kiess, W (2012). The LIFE child study: a life course approach to disease and health. *BMC Public Health* 12, S.1021.

Rashed, MS (2001). Clinical application of tandem mass spectrometry: ten years of diagnosis and screening for inherited metabolic diseases. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 758 (1), S.27-48.

Regnault, A; Burlina, A; Cunningham, A; Bettiol, E; Moreau-Stucker, F; Benmedjahed, K; Bosch, AM (2015). Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis* 10 (1), S.65.

Reinholdt-Dunne, ML; Esbjørn, BH; Høyer, M; Dahl, S; Boesen, AJ; Hansen, SG; Leth, I (2011). Emotional difficulties in seventh grade children in Denmark. *Scand J Psychol* 52 (5), S.433-439.

Rohde, C; Mütze, U; Weigel, JFW; Ceglarek, U; Thiery, J; Kiess, W; Beblo, S (2012). Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *Eur J Clin Nutr* 66 (5), S.633-638.

Rønning, JA; Handegaard, BH; Sourander, A; Mørch, WT (2004). The Strengths and Difficulties Self-Report Questionnaire as a screening instrument in Norwegian community samples. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 (2), S.73-82.

- Rose, AJ (2002). Co-rumination in the friendships of girls and boys. *Child Dev* 73 (6), S.1830-1843.
- Rose, AJ; Carlson, W; Waller, EM (2007). Prospective associations of co-rumination with friendship and emotional adjustment: considering the socioemotional trade-offs of co-rumination. *Dev Psychol* 43 (4), S.1019-1031.
- Rose, AJ; Rudolph, KD (2006). A review of sex differences in peer relationship processes: potential trade-offs for the emotional and behavioral development of girls and boys. *Psychol Bull* 132 (1), S.98-131.
- Rothenberger, A; Becker, A; Erhart, M; Wille, N; Ravens-Sieberer, U; BELLA study group (2008). Psychometric properties of the parent Strengths and Difficulties Questionnaire in the general population of German children and adolescents: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17 Suppl 1, S.99-105.
- Rubin, KH; Bukowski, WM.; Parker, JG; Bowker, JC (2008). Peer interactions, relationships, and groups. In: Damon, W; Lerner, RM (eds.). *Child and adolescent development: an advanced course* (1st ed.). New York: Wiley. S.141-180.
- Rudolph, KD; Hammen, C (1999). Age and gender as determinants of stress exposure, generation, and reactions in youngsters: a transactional perspective. *Child Dev* 70 (3), S.660-677.
- Rutter, M (1967). A children's behaviour questionnaire for completion by teachers: preliminary findings. *J Child Psychol Psychiatry* 8 (1), S.1-11.
- Schmidt, E; Burgard, P; Rupp, A (1996). Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 Suppl 1, S.82-86.
- Schmidt, E; Rupp, A; Burgard, P; Pietz, J; Weglage, J; de Sonnevile, L (1994). Sustained attention in adult phenylketonuria: the influence of the concurrent phenylalanine-blood-level. *J Clin Exp Neuropsychol* 16 (5), S.681-688.
- Schmitt, J; Apfelbacher, C; Chen, CM; Romanos, M; Sausenthaler, S; Koletzko, S; Bauer, CP; Hoffmann, U; Krämer, U; Berdel, D; von Berg, A; Wichmann, HE; Heinrich, J (2010). Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *J Allergy Clin Immunol* 125 (2), S.404-410.
- Schmitz, AK; Vierhaus, M; Lohaus, A (2012). Geschlechtstypische Unterschiede und geschlechtstypische Erwartungen beim Einsatz von Bewältigungsstrategien und ihre Zusammenhänge zum Problemverhalten von Jugendlichen. *Zeitschr Gesundheitspsychol* 20, S.13-21.
- Schoonheyta, WE; Clarkea, JTR; Hanley, WB; Johnsonb, JM; Lehotay, DC (1994). Feto-maternal plasma phenylalanine concentration gradient from 19 weeks gestation to term. *Clin Chim Acta* 225 (2), S.165-169.



- Schulte-Körne, G (2016). Mental health problems in a school setting in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 113 (11), S.183-190.
- Schweitzer, S; Wolff, G; Brodehl, J (1987). Psychosocial aspects in the treatment of phenylketonuria. *Klin Pädiatr* 199 (2), S.90-94.
- Scriver, CR (2007). The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 28 (9), S.831-845.
- Scriver, CR; Kaufman, S; Eisensmith, RC; Woo, SLC (1998). The hyperphenylalaninemias. In: Scriver, CR; Beaudet, AL; Sly, WS; Valle, D (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill. S.1015-1075.
- Segrin, C; Woszidlo, A; Givertz, M; Bauer, A; Murphy, MT (2012). The association between overparenting, parent-child communication, and entitlement and adaptive traits in adult children. *Fam Relat* 61 (2), S.237-252.
- Shiloh, S; St. James, P; Waisbren, S (1990). The development of a patient knowledge test on maternal phenylketonuria. *Patient Educ Couns* 16 (2), S.139-146.
- Simon, E; Schwarz, M; Roos, J; Dragano, N; Geraedts, M; Siegrist, J; Kamp, G; Wendel, U (2008). Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 6, S.25.
- Singh, RH; Kable, JA; Guerrero, NV; Sullivan, KM; Elisa, LJ (2000). Impact of a camp experience on phenylalanine levels, knowledge, attitudes, and health beliefs relevant to nutrition management of phenylketonuria in adolescent girls. *J Am Diet Assoc* 100 (7), S.797-803.
- Smedje, H; Broman, JE; Hetta, J; Knorrning, AL von (1999). Psychometric properties of a Swedish version of the "Strengths and Difficulties Questionnaire". *Eur Child Adolesc Psychiatry* 8 (2), S.63-70.
- Smith, I; Beasley, MG; Wolff, OH; Ades, AE (1988). Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *J Pediatr* 112 (3), S.403-408.
- Stickler, GB; Salter, M; Broughton, DD; Alario, A (1991). Parents' worries about children compared to actual risks. *Clin Pediatr (Phila)* 30 (9), S.522-528.
- Sullivan, JE (2001). Emotional outcome of adolescents and young adults with early and continuously treated phenylketonuria. *J Pediatr Psychol* 26 (8), S.477-484.
- Surtees, R; Blau, N (2000). The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 159 Suppl 2, S.109-S113.
- Taylor, SE; Klein, LC; Lewis, BP; Gruenewald, TL; Gurung, RA; Updegraff, JA (2000). Bio-behavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psychol Rev* 107 (3), S.411-429.

- ten Hoedt, AE; de Sonnevile, LMJ; Francois, B; ter Horst, NM; Janssen, MC; Rubio-Gozalbo, ME; Wijburg, FA; Hollak, CEM; Bosch, AM (2011a). High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis* 34 (1), S.165-171.
- ten Hoedt, AE; Maurice-Stam, H; Boelen, CCA; Rubio-Gozalbo, ME; van Spronsen, FJ; Wijburg, FA; Bosch, AM; Grootenhuys, MA (2011b). Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *J Inherit Metab Dis* 34 (2), S.391-398.
- Thiele, AG; Weigel, JF; Ziesch, B; Rohde, C; Mütze, U; Ceglarek, U; Thiery, J; Müller, AS; Kiess, W; Beblo, S (2013). Nutritional changes and micronutrient supply in patients with phenylketonuria under therapy with tetrahydrobiopterin (BH4). *JIMD Rep* 9, S.31-40.
- Trefz, FK; Burton, BK; Longo, N; Casanova, MM-P; Gruskin, DJ; Dorenbaum, A; Kakkis, ED; Crombez, EA; Grange, DK; Harmatz, P; Lipson, MH; Milanowski, A; Randolph, LM; Vockley, J; Whitley, CB; Wolff, JA; Bebhuk, J; Christ-Schmidt, H; Hennermann, JB (2009). Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 154 (5), S.700-707.
- Udenfriend, S; Cooper, JR (1952). The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *J Biol Chem* 194 (2), S.503-5011.
- van Calcar, SC; Ney, DM (2012). Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino Acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *J Acad Nutr Diet* 112 (8), S.1201-1210.
- van Roy, B; Grøholt, B; Heyerdahl, S; Clench-Aas, J (2006). Self-reported strengths and difficulties in a large Norwegian population 10-19 years: age and gender specific results of the extended SDQ-questionnaire. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15 (4), S.189-198.
- van Wegberg, AMJ; MacDonald, A; Ahring, K; Bélanger-Quintana, A; Blau, N; Bosch, AM; Burlina, A; Campistol, J; Feillet, F; Giżewska, M; Huijbregts, SC; Kearney, S; Leuzzi, V; Mailhot, F; Muntau, AC; van Rijn, M; Trefz, F; Walter, JH; van Spronsen, FJ (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 12 (1), S.162.
- VanZutphen, K; Packman, W; Sporri, L; Needham, M; Morgan, C; Weisiger, K; Packman, S (2007). Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet* 72 (1), S.13-18.
- Vegni, E; Fiori, L; Riva, E; Giovannini, M; Moja, EA (2010). How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study. *Child Care Health Dev* 36 (4), S.539-548.
- Wachtel, U (2003). Phenylketonurie. Ein Modellfall für die Entwicklung der Kinderheilkunde (1. Aufl.). Stuttgart: Schattauer GmbH.



- Waisbren, SE; Rokni, H; Bailey, I; Rohr, F; Brown, T; Warner-Rogers, J (1997). Social factors and the meaning of food in adherence to medical diets: results of a maternal phenylketonuria summer camp. *J Inherit Metab Dis* 20 (1), S.21-27.
- Waisbren, SE; Shiloh, S; St James, P; Levy, HL (1991). Psychosocial factors in maternal phenylketonuria: prevention of unplanned pregnancies. *Am J Public Health* 81 (3), S.299-304.
- Walter, JH; White, FJ; Hall, SK; MacDonald, A; Rylance, G; Boneh, A; Francis, DE; Shortland, GJ; Schmidt, M; Vail, A (2002). How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 360 (9326), S.55-57.
- Washburn-Ormachea, JM; Hillman, SB; Sawilowsky, SS (2004). Gender and gender-role orientation differences on adolescents' coping with peer stressors. *J Youth Adolesc* 33 (1), S.31-40.
- Weglage, J; Fünders, B; Ullrich, K; Rupp, A; Schmidt, E (1996). Psychosocial aspects in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 Suppl 1, S.101-104.
- Weglage, J; Fünders, B; Wilken, B; Schubert, D; Schmidt, E; Burgard, P; Ullrich, K (1992). Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 151 (7), S.522-525.
- Weglage, J; Fünders, B; Wilken, B; Schubert, D; Ullrich, K (1993). School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 82 (6-7), S.582-586.
- Weglage, J; Grenzebach, M; Pietsch, M; Feldmann, R; Linnenbank, R; Denecke, J; Koch, HG (2000). Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *J Inherit Metab Dis* 23 (5), S.487-496.
- Weglage, J; Pietsch, M; Fünders, B; Koch, HG; Ullrich, K (1995). Neurological findings in early treated phenylketonuria. *Acta Paediatr* 84 (4), S.412-415.
- Weglage, J; Rupp, A; Schmidt, E (1994). Personality characteristics in patients with phenylketonuria treated early. *Pediatr Res* 35 (5), S.611-613.
- White, DA; Antenor-Dorsey, JAV; Grange, DK; Hershey, T; Rutlin, J; Shimony, JS; McKinstry, RC; Christ, SE (2013). White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 110 (3), S.213-217.
- Wille, N; Bettge, S; Ravens-Sieberer, U; BELLA study group (2008). Risk and protective factors for children's and adolescents' mental health: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17 Suppl 1, S.133-147.
- Winkler, J; Stolzenberg, H (1999). Der Sozialschichtenindex im Bundes-Gesundheitssurvey. *Gesundheitswesen* 61 (2), S.178-183.

Winkler, J; Stolzenberg, H (2009). Adjustierung des Sozialen-Schicht-Index für die Anwendung im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). *Wismarer Diskussionspapiere* 7, S.1-28.

Woerner, W; Becker, A; Friedrich, C; Klasen, H; Goodman, R; Rothenberger, A (2002). Normierung und Evaluation der deutschen Elternversion des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): Ergebnisse einer repräsentativen Felderhebung. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 30 (2), S.105-112.

Woerner, W; Becker, A; Rothenberger, A (2004a). Normative data and scale properties of the German parent SDQ. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 2, S.II3-10.

Woerner, W; Fleitlich-Bilyk, B; Martinussen, R; Fletcher, J; Cucchiaro, G; Dalgallarrondo, P; Lui, M; Tannock, R (2004b). The Strengths and Difficulties Questionnaire overseas: Evaluations and applications of the SDQ beyond Europe. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 2, S.II47-54.

Wu, W; Sheng, D; Shao, J; Zhao, Z (2011). Mental and motor development and psychosocial adjustment of Chinese children with phenylketonuria. *J Paediatr Child Health* 47 (7), S.441-447.

[www.biopku.org](http://www.biopku.org), zuletzt geprüft am 27.06.2019.

[www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein/](http://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein/), zuletzt geprüft am 27.06.2019.

[www.pahdb.mcgill.ca](http://www.pahdb.mcgill.ca), zuletzt geprüft am 27.06.2019.

[www.sdqinfo.com](http://www.sdqinfo.com), zuletzt geprüft am 27.06.2019.

Yao, S; Zhang, C; Zhu, X; Jing, X; McWhinnie, CM; Abela, JRZ (2009). Measuring adolescent psychopathology: psychometric properties of the self-report strengths and difficulties questionnaire in a sample of Chinese adolescents. *J Adolesc Health* 45 (1), S.55-62.

Ziesch, B; Weigel, J; Thiele, A; Mütze, U; Rohde, C; Ceglarek, U; Thiery, J; Kiess, W; Beblo, S (2012). Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis* 35 (6), S.983-992.

Zimmermann, M; Jacobs, P; Fingerhut, R; Torresani, T; Thöny, B; Blau, N; Baumgartner, MR; Rohrbach, M (2012). Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH4 loading test and PAH analysis. *Mol Genet Metab* 106 (3), S.264-268.

## 8. Anlagen

### 8.1 SDQ-Fremdbeurteilung 2 bis 4 Jahre

#### Fragebogen zu Stärken und Schwächen (SDQ-Deu)

Eltern 2-4

Bitte markieren Sie zu jedem Punkt "Nicht zutreffend", "Teilweise zutreffend" oder "Eindeutig zutreffend". Beantworten Sie bitte alle Fragen so gut Sie können, selbst wenn Sie sich nicht ganz sicher sind oder Ihnen eine Frage merkwürdig vorkommt. Bitte berücksichtigen Sie bei der Antwort das Verhalten Ihres Kindes in den letzten sechs Monaten.

Name des Kindes .....

Männlich/Weiblich

Geburtsdatum .....

	Nicht zutreffend	Teilweise zutreffend	Eindeutig zutreffend
Rücksichtsvoll	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unruhig, überaktiv, kann nicht lange stillsitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klagt häufig über Kopfschmerzen, Bauchschmerzen oder Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilt gerne mit anderen Kindern (Süssigkeiten, Spielzeug, Buntstifte usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat oft Wutanfälle; ist aufbrausend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einzelgänger; spielt meist alleine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Allgemeinen folgsam; macht meist, was Erwachsene verlangen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat viele Sorgen; erscheint häufig bedrückt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hilfsbereit, wenn andere verletzt, krank oder betrübt sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ständig zappelig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat wenigstens einen guten Freund oder eine gute Freundin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Streitet sich oft mit anderen Kindern oder schikaniert sie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oft unglücklich oder niedergeschlagen; weint häufig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Allgemeinen bei anderen Kindern beliebt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leicht ablenkbar, unkonzentriert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nervös oder anklammernd in neuen Situationen; verliert leicht das Selbstvertrauen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lieb zu jüngeren Kindern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verhält sich gegenüber Erwachsenen oft widerwillig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird von anderen gehänselt oder schikaniert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hilft anderen oft freiwillig (Eltern, Lehrern oder anderen Kindern)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Überlegt bevor er/sie handelt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kann gegenüber anderen boshaft sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommt besser mit Erwachsenen aus als mit anderen Kindern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat viele Ängste; fürchtet sich leicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Führt Aufgaben zu Ende; gute Konzentrationsspanne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gibt es noch etwas, das Sie erwähnen möchten?

Bitte umblättern

Würden Sie sagen, dass ihr Kind insgesamt gesehen in einem oder mehreren der folgenden Bereiche Schwierigkeiten hat: Stimmung, Konzentration, Verhalten, Umgang mit Anderen?

Nein	Ja, leichte Schwierigkeiten	Ja, deutliche Schwierigkeiten	Ja, massive Schwierigkeiten
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie diese Frage mit "Ja" beantwortet haben, beantworten Sie bitte auch die folgenden Punkte:

∞ Seit wann gibt es diese Schwierigkeiten?

Weniger als einen Monat	1-5 Monate	6-12 Monate	Über ein Jahr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

∞ Leidet Ihr Kind unter diesen Schwierigkeiten?

Gar nicht	Kaum	Deutlich	Massiv
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

∞ Wird Ihr Kind durch diese Schwierigkeiten in einem der folgenden Bereiche des Alltagslebens beeinträchtigt?

	Gar nicht	Kaum	Deutlich	Schwer
ZU HAUSE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIT FREUNDEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEIM ERLERNEN NEUER DINGE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IN DER FREIZEIT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

∞ Stellen die Schwierigkeiten eine Belastung für Sie oder die gesamte Familie dar?

Keine Belastung	Leichte Belastung	Deutliche Belastung	Schwere Belastung
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unterschrift: .....

Datum: .....

Vater/Mutter/Sonstige (nicht Zutreffendes bitte streichen):

**Vielen Dank für Ihre Hilfe**

© Robert Goodman, 2005

## 8.2 SDQ-Fremdbeurteilung 4 bis 17 Jahre

**Fragebogen zu Stärken und Schwächen (SDQ-Deu)****Eltern 4-17**

Bitte markieren Sie zu jedem Punkt "Nicht zutreffend", "Teilweise zutreffend" oder "Eindeutig zutreffend". Beantworten Sie bitte alle Fragen so gut Sie können, selbst wenn Sie sich nicht ganz sicher sind oder Ihnen eine Frage merkwürdig vorkommt. Bitte berücksichtigen Sie bei der Antwort das Verhalten Ihres Kindes in den letzten sechs Monaten.

Name des Kindes .....

Männlich/Weiblich

Geburtsdatum .....

	Nicht zutreffend	Teilweise zutreffend	Eindeutig zutreffend
Rücksichtsvoll	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unruhig, überaktiv, kann nicht lange stillsitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klagt häufig über Kopfschmerzen, Bauchschmerzen oder Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilt gerne mit anderen Kindern (Süßigkeiten, Spielzeug, Buntstifte usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat oft Wutanfälle; ist aufbrausend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einzelgänger; spielt meist alleine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Allgemeinen folgsam; macht meist, was Erwachsene verlangen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat viele Sorgen; erscheint häufig bedrückt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hilfsbereit, wenn andere verletzt, krank oder betrübt sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ständig zappelig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat wenigstens einen guten Freund oder eine gute Freundin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Streitet sich oft mit anderen Kindern oder schikaniert sie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oft unglücklich oder niedergeschlagen; weint häufig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Allgemeinen bei anderen Kindern beliebt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leicht ablenkbar, unkonzentriert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nervös oder anklammernd in neuen Situationen; verliert leicht das Selbstvertrauen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liebt zu jüngeren Kindern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lügt oder mogelt häufig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird von anderen gehänselt oder schikaniert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hilft anderen oft freiwillig (Eltern, Lehrern oder anderen Kindern)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denkt nach, bevor er/sie handelt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stiehlt zu Hause, in der Schule oder anderswo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommt besser mit Erwachsenen aus als mit anderen Kindern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat viele Ängste; fürchtet sich leicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Führt Aufgaben zu Ende; gute Konzentrationsspanne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gibt es noch etwas, das Sie erwähnen möchten?

**Bitte umblättern**

Würden Sie sagen, dass ihr Kind insgesamt gesehen in einem oder mehreren der folgenden Bereiche Schwierigkeiten hat: Stimmung, Konzentration, Verhalten, Umgang mit Anderen?

Nein	Ja, leichte Schwierigkeiten	Ja, deutliche Schwierigkeiten	Ja, massive Schwierigkeiten
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie diese Frage mit "Ja" beantwortet haben, beantworten Sie bitte auch die folgenden Punkte:

∞ Seit wann gibt es diese Schwierigkeiten?

Weniger als einen Monat	1-5 Monate	6-12 Monate	Über ein Jahr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

∞ Leidet Ihr Kind unter diesen Schwierigkeiten?

Gar nicht	Kaum	Deutlich	Massiv
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

∞ Wird Ihr Kind durch diese Schwierigkeiten in einem der folgenden Bereiche des Alltagslebens beeinträchtigt?

	Gar nicht	Kaum	Deutlich	Schwer
ZU HAUSE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIT FREUNDEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IM UNTERRICHT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IN DER FREIZEIT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

∞ Stellen die Schwierigkeiten eine Belastung für Sie oder die gesamte Familie dar?

Keine Belastung	Leichte Belastung	Deutliche Belastung	Schwere Belastung
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unterschrift: .....

Datum: .....

Vater/Mutter/Sonstige (nicht Zutreffendes bitte streichen):

**Vielen Dank für Ihre Hilfe**

© Robert Goodman, 2005

## 8.3 SDQ-Selbstbeurteilung 11 bis 17 Jahre

**Fragebogen zu Stärken und Schwächen (SDQ-Deu)****Selbst 11-17**

Bitte markiere zu jedem Punkt "Nicht zutreffend", "Teilweise zutreffend" oder "Eindeutig zutreffend". Beantworte bitte alle Fragen so gut Du kannst, selbst wenn Du Dir nicht ganz sicher bist oder Dir eine Frage merkwürdig vorkommt. Überlege bitte bei der Antwort, wie es Dir im letzten halben Jahr ging.

Dein Name .....

Männlich/Weiblich

Geburtsdatum .....

	Nicht zutreffend	Teilweise zutreffend	Eindeutig zutreffend
Ich versuche, nett zu anderen Menschen zu sein, ihre Gefühle sind mir wichtig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin oft unruhig; ich kann nicht lange stillsitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe häufig Kopfschmerzen oder Bauchschmerzen; mir wird oft schlecht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich teile normalerweise mit Anderen (Essen, Spiele, Stifte)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich werde leicht wütend; ich verliere oft meine Beherrschung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin meistens für mich alleine; ich beschäftige mich lieber mit mir selbst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Normalerweise tue ich, was man mir sagt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich mache mir häufig Sorgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin hilfsbereit, wenn andere verletzt, krank oder traurig sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin dauernd in Bewegung und zappelig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe einen oder mehrere gute Freunde oder Freundinnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich schlage mich häufig; ich kann Andere zwingen zu tun, was ich will	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin oft unglücklich oder niedergeschlagen; ich muss häufig weinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Allgemeinen bin ich bei Gleichaltrigen beliebt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich lasse mich leicht ablenken; ich finde es schwer, mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neue Situationen machen mich nervös; ich verliere leicht das Selbstvertrauen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin nett zu jüngeren Kindern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anderere behaupten oft, dass ich lüge oder mogele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich werde von anderen gehänselt oder schikaniert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich helfe anderen oft freiwillig (Eltern, Lehrern oder Gleichaltrigen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich denke nach, bevor ich handele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nehme Dinge, die mir nicht gehören (von zu Hause, in der Schule oder anderswo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich komme besser mit Erwachsenen aus als mit Gleichaltrigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe viele Ängste; ich fürchte mich leicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Was ich angefangen habe, mache ich zu Ende; ich kann mich lange genug konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gibt es noch etwas, das Du erwähnen möchtest?

**Bitte umblättern**

Würden Du sagen, dass Du insgesamt gesehen in einem oder mehreren der folgenden Bereiche Schwierigkeiten hast: Stimmung, Konzentration, Verhalten, Umgang mit Anderen?

Nein	Ja, leichte Schwierigkeiten	Ja, deutliche Schwierigkeiten	Ja, massive Schwierigkeiten
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Du diese Frage mit "Ja" beantwortet hast, beantworte bitte auch die folgenden Punkte:

∞ Seit wann gibt es diese Schwierigkeiten?

Weniger als einen Monat	1-5 Monate	6-12 Monate	Über ein Jahr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

∞ Leidest Du unter diesen Schwierigkeiten?

Gar nicht	Kaum	Deutlich	Massiv
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

∞ Wirst Du durch diese Schwierigkeiten in einem der folgenden Bereiche des Alltagslebens beeinträchtigt?

	Gar nicht	Kaum	Deutlich	Schwer
ZU HAUSE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIT FREUNDEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IM UNTERRICHT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IN DER FREIZEIT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

∞ Findest Du, dass diese Schwierigkeiten Anderen (Familie, Freunden, Lehrern usw.) das Leben schwerer machen?

Gar nicht	Kaum schwerer	Deutlich schwerer	Sehr viele schwerer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unterschrift:.....

Datum: .....

**Vielen Dank für Deine Hilfe**

© Robert Goodman, 2005



## Selbstständigkeitserklärung

### Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

## **Danksagung**

An dieser Stelle widme ich mich den zahlreichen Personen, durch deren Unterstützung die Entstehung dieser Arbeit erst möglich wurde.

Ich bedanke mich sehr bei Herrn Professor Dr. Wieland Kiess für sein Engagement, mir die Verwirklichung der Promotionsarbeit in seiner Klinik zu ermöglichen, für die lehrreichen Diskussionen sowie für die Förderung meiner individuellen Entfaltung bei der Bearbeitung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Skadi Beblo, welche mir mit fachlicher Kompetenz, konstruktiver Kritik und motivierenden Worten in allen Arbeitsphasen zur Seite stand. Durch die enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit, auch über die Promotion hinaus, hat mir das gemeinsame Arbeiten viel Freude bereitet.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. troph. Alena Thiele. Durch ihre Unterstützung bei der Datenerhebung war es mir möglich, die Studie parallel zum Studium durchzuführen. Bedanken möchte ich mich auch für ihre sofortige Hilfsbereitschaft zu jeder Tages- und Wochenzeit sowie für das regelmäßige Korrekturlesen.

Herrn Rudolf Ascherl, Herrn Holger Bogatsch, meiner Schwester Katharina Spieß und meinem Cousin René Schmidt danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Bedanken möchte ich mich weiterhin beim gesamten Team der Stoffwechselambulanz sowie des Instituts für Laboratoriumsmedizin Leipzig. Die enge Zusammenarbeit hat zum Gelingen dieses Projektes täglich beigetragen.

Nicht unerwähnt lassen möchte ich außerdem alle PatientInnen und deren Eltern, die trotz des sensiblen Themas und Zeitaufwands engagiert teilgenommen und somit die Studie überhaupt erst ermöglicht haben – vielen Dank hierfür.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an meine Familie. Ohne die bedingungslose, liebevolle Unterstützung meiner Eltern hätte ich das Medizinstudium und die Promotionsarbeit in diesem Maße nicht bewältigen können. Bei meinem Partner Sebastian Kleinpeter möchte ich mich für seine immerwährende Geduld und gute Laune bedanken.

Nicht zuletzt danke ich meinen Freunden für ihren Glauben an mich, den sie wiederkehrend zum Ausdruck gebracht haben.